

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

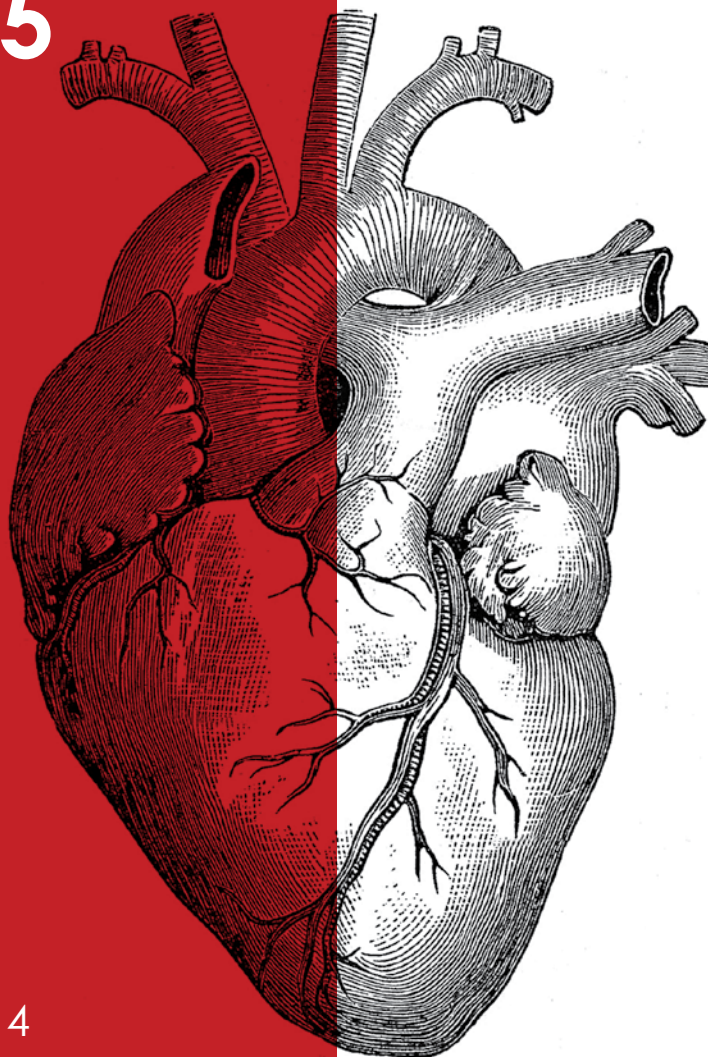
ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

ТЕРАПИЯ

№

41

ТОМ 21
2025



КАРДИОЛОГИЯ
И АНГИОЛОГИЯ № 4

Вклад метаболических
и иммуновоспалительных
факторов
в развитие поражений
сердца

6

Профилактика и лечение
церебрального
атеросклероза
и инсульта

22

Современные стратегии
антигипертензивной
терапии

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Анксиолитик
и вегетокорректор¹

Таблетки 50 мг №20, №60 и №90

Грандаксин®

ТОФИЗОПАМ

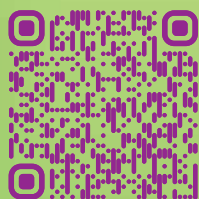
Показан для лечения:¹

тревожных, вегетативных,
психосоматических расстройств,
сопровождающихся эмоциональным напряжением,
апатией, усталостью и подавленным настроением



БЕЗ

седативного, снотворного,
миорелаксирующего
действия



Инструкция
ОХЛП Грандаксин®



БЕЗ

неблагоприятного
действия на память,
психомоторную
и когнитивную функцию



Больше информации
можно узнать:



БЕЗ

развития физической
и психической
зависимости при
длительном применении

курсовое лечение теперь дешевле*

* цена за 1 таблетку ниже по сравнению с Грандаксином №20 и №60.

Прайс лист ООО "ЭГИС-РУС" от 01 февраля 2024

1. Общая характеристика лекарственного препарата Грандаксин®. РУ: ЛП-№(000172)-(РГ-РУ)

ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13.



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 41.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта «Кардиология и ангиология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2025.
Volume 21. Issue 41.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager 'Cardiology and Angiology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fait T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН,
Ю.И. БУЗИАШВИЛИ, М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ,
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУКHOVA,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGILY ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN,
Yu.I. BUZIASHVILI, M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTAIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, A.S. RYAZANOV,
T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKY,
E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРЦОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКО,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы

Н. РАМОС, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, Ye. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Ю.С. МОРЯКОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, Н.Е. ГАВРИЛОВА,
О.Д. ОСТРОУМОВА
Распределение жировой ткани и поражение сердца
как органа-мишени у пациентов с артериальной гипертензией 6
- С.А. ДЕРБЕНЕВА
Пищевой статус пациентов с атеросклеротической болезнью 14

Лекции для врачей

- А.С. ЛИТВИНЕНКО, О.С. ЛЕВИН, А.Г. КОМАРОВА, Е.Е. ВАСЕНИНА,
С.А. БЛИЗНЮК, Ю.В. КАРАБАЧ, Н.М. КРИВОШЕЕВА,
Э.И. ЯКУПОВА, А.А. ШАВАРОВ, Н.Л. ЛЯХОВА
Церебральный атеросклероз и инсульт:
возможности профилактики и лечения 22

Обзор

- А.И. КОЧЕТКОВ, В.А. БОНАДЫКОВА, С.В. ЛИТВИНОВА,
Ю.С. МОРЯКОВА, Н.Е. ГАВРИЛОВА, О.Д. ОСТРОУМОВА
Телмисартан и его фиксированные комбинации
в современной стратегии лечения артериальной гипертензии 30
- А.С. РЯЗАНОВ, И.А. ГОРДЕЕВА, В.В. ДЯТЛОВСКИЙ,
М.В. МАКАРОВСКАЯ
Молекулярно-генетические аспекты гипертрофии
левого желудочка: динамика знаний
и перспективы персонализированного подхода 42
- А.С. РЯЗАНОВ, Д.А. АМПАРЦУМЯНЦ,
М.В. МАКАРОВСКАЯ
Эволюция представлений о механизмах агрегации
тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка
и влиянии антиагрегантной терапии 48
- Б.Д. ЛИДЖИЕВА, Н.А. ПОТЕМКИНА,
Т.А. СТАРОВОЙТОВА, А.Д. ЭРЛИХ, Д.Ю. ЩЕКОЧИХИН
Высококчувствительный тропонин в диагностике
острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST 56

Клиническая практика

- И.А. БОНДАРЬ, Л.И. ЧЕСНОЧЕНКО
Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия
с развитием острой левожелудочковой недостаточности
при манифестации феохромоцитомы 64
- А.С. РЯЗАНОВ, Т.А. ЧЕБОТАРЕВА, М.В. МАКАРОВСКАЯ,
З.С. ГЕВОРКЯН
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома,
имитирующая кардиальную патологию:
сложности ранней диагностики 72
- Ю.А. ЧАЙЧИЦ, А.С. РЯЗАНОВ, И.М. ХАПОХОВ,
М.В. МАКАРОВСКАЯ
Случай асистолии у пациента с фокальной эпилепсией 78
- В.В. КАШТАЛАП, Д.Ю. СЕДЫХ
Возможности применения цилостазола у пациентов
с мультифокальным атеросклерозом
в реальной клинической практике 82

Contents

Clinical Studies

- Yu.S. MORYAKOVA, A.I. KOCHETKOV, N.E. GAVRILOVA,
O.D. OSTROUMOVA
Distribution of Adipose Tissue and Heart Damage
as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension
- S.A. DERBENEVA
Nutritional Status of Patients with Atherosclerotic Disease

Clinical Lectures

- A.S. LITVINENKO, O.S. LEVIN, A.G. KOMAROVA, E.E. VASENINA,
S.A. BLIZNYUK, Yu.V. KARABACH, N.M. KRIVOSHEEVA,
E.I. YAKUPOVA, A.A. SHAVAROV, N.L. LYAKHOVA
Cerebral Atherosclerosis and Stroke:
Modern Approach of Prevention and Treatment

Review

- A.I. KOCHETKOV, V.A. BONADYKOVA, S.V. LITVINOVA,
Yu.S. MORYAKOVA, N.E. GAVRILOVA, O.D. OSTROUMOVA
Telmisartan and Its Single-Pill Combinations
in Modern Strategy for the Treatment of Arterial Hypertension
- A.S. RYAZANOV, I.A. GORDEEVA, V.V. DYATLOVSKY,
M.V. MAKAROVSKAYA
Molecular Genetic Aspects of Left Ventricular Hypertrophy:
Knowledge Dynamics and Prospects
for a Personalized Approach
- A.S. RYAZANOV, D.A. AMPARTSUMYANTS,
M.V. MAKAROVSKAYA
Evolution of Ideas about the Mechanisms of Platelet Aggregation
in Patients with Left Ventricular Hypertrophy
and the Effect of Antiplatelet Therapy
- B.D. LIDZHIEVA, N.A. POTEMKINA, T.A. STAROVOITOVA,
A.D. EHRLICH, D.Yu. SHCHEKOCCHIKHIN
Highly Sensitive Troponin in the Diagnosis of Acute Coronary
Syndrome without ST-Segment Elevation

Clinical Practice

- I.A. BONDAR, L.I. CHESNOCHENKO
Catecholamine-Induced Cardiomyopathy
with Acute Left Ventricular Failure
in the Manifestation of Pheochromocytoma
- A.S. RYAZANOV, T.A. CHEBOTAREVA, M.V. MAKAROVSKAYA,
Z.S. GEVORKYAN
Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma
Mimicking Cardiac Pathology:
Challenges of Early Diagnosis
- Yu.A. CHAICHITS, A.S. RYAZANOV, I.M. KHAPOKHOV,
M.V. MAKAROVSKAYA
A Case of Asystole in a Patient with Focal Epilepsy
- V.V. KASHTALAP, D.Yu. SEDYKH
Real-world Use of Cilostazol
in Patients with Multifocal
Atherosclerosis

Слово научного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной номер журнала «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология», в котором собраны работы, отражающие актуальные направления развития современной кардиологии и смежных дисциплин. Этот выпуск объединен общей идеей – необходимостью персонализированного, системного подхода к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы произошла радикальная трансформация представлений о механизмах развития кардиоваскулярной патологии. Фокус исследований смещается от отдельных нозологических форм к пониманию интегральных процессов кардиометаболического ремоделирования. Полученные данные о механизмах действия новейших препаратов свидетельствуют о том, что современная фармакотерапия способна оказывать комплексное воздействие на ключевые патогенетические звенья, включая гипертрофию миокарда, эндотелиальную дисфункцию и системное воспаление.

В то же время совершенствуются методы ранней диагностики. Внедрение высокочувствительных методов определения тропонинов позволило существенно ускорить и упростить выявление острого коронарного синдрома, что непосредственно влияет на прогноз заболевания у пациентов. Однако своевременная диагностика остается вызовом, особенно при нетипичных клинических проявлениях редких заболеваний, маскирующихся под кардиальную патологию.

Молекулярно-генетические исследования открывают путь к истинной персонализированной медицине. Понимание роли полиморфизмов генов ACE и NOS3 в развитии гипертрофии левого желудочка, анализ эпигенетических факторов и изучение микроРНК – все это позволяет не только объяснить индивидуальные различия в течении заболевания, но и предсказать эффективность антигипертензивной и антиагрегантной терапии. Данный подход открывает перспективы адресной фармакотерапии, когда лечение подбирается в соответствии с генетическим профилем конкретного пациента.

Важное место в номере занимают работы, посвященные коморбидности. Нарушения жирового обмена, пищевой статус пациентов – эти факторы существенно влияют на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях и требуют пристального внимания в клинической практике. Особенно актуально это для амбулаторно-поликлинических учреждений, где лечится подавляющее большинство пациентов и где врач должен учитывать целый спектр взаимосвязанных патологических процессов.

Представленные в номере клинические случаи, связанные с эпилептологией и онкологией, подчеркивают критическую важность мультидисциплинарного взаимодействия. Разбор сложных клинических случаев дает ключ к пониманию того, что врач должен мыслить широко, выходя за рамки узкой специализации и проводя дифференциальную диагностику на высоком уровне. Это требует постоянного расширения горизонтов знаний и готовности к пересмотру первоначальных диагностических гипотез.

Надеемся, что материалы настоящего номера будут полезны как практикующим врачам, так и медицинским специалистам, занимающимся фундаментальными исследованиями.



*Заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
А.С. РЯЗАНОВ*



¹ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Скандинавский
центр
здоровья,
Москва

³ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Распределение жировой ткани и поражение сердца как органа-мишени у пациентов с артериальной гипертензией

Ю.С. Морякова^{1,2}, А.И. Кочетков, к.м.н., доц.¹, Н.Е. Гаврилова, д.м.н.^{1,2},
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Морякова Ю.С., Кочетков А.И., Гаврилова Н.Е., Остроумова О.Д. Распределение жировой ткани и поражение сердца как органа-мишени у пациентов с артериальной гипертензией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-6-13

Артериальная гипертензия (АГ) часто сочетается с ожирением и наличием кардиометаболических факторов риска у пациентов, однако комплексная роль распределения жировой ткани в организме в сочетании с системным воспалением низкой степени выраженности в поражении сердца в условиях повышенного артериального давления (АД) детально не изучена.

Цель. Сравнить распределение жировой ткани и показатели системного провоспалительного статуса у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. В одномоментное ретроспективное когортное исследование включены данные историй болезни 53 пациентов с эссенциальной АГ, медиана возраста 52 (42; 61,5) года; 52,8% мужчин. Анализировались результаты клинического осмотра, эхокардиографии с оценкой толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), биоимпедансного анализа состава тела, лабораторного исследования крови. Пациенты были разделены на группы с ГЛЖ ($n = 20$) и без таковой ($n = 33$).

Результаты. У пациентов с ГЛЖ, в сравнении с пациентами без таковой, отмечены статистически значимо более высокие значения индекса массы тела – 35,1 (33,9; 36,8) и 28,4 (25,8; 32,5) кг/м² соответственно, $p < 0,001$, окружности талии у мужчин ($p < 0,001$) и женщин ($p = 0,01$), толщины ЭЖТ – 0,54 (0,4; 0,7) и 0,4 (0,3; 0,5) см соответственно, $p = 0,006$, массы – $35,7 \pm 7,4$ и $25,4 \pm 8,0$ кг соответственно ($p < 0,001$) и доли жировой ткани в составе тела – $37,9 \pm 7,7$ и $30,0 \pm 9,7\%$ соответственно ($p = 0,005$), а также более высокая частота абдоминального ожирения. Среди индексов воспаления отношение моноцитов к холестерину липопротеидов высокой плотности было статистически значимо ($p = 0,049$) больше у пациентов с ГЛЖ – 0,5 (0,4; 0,7) в сравнении с группой без таковой – 0,4 (0,3; 0,6).

Заключение. У пациентов среднего возраста на начальных стадиях АГ в развитие поражения сердца могут вносить вклад метаболические и иммунновоспалительные факторы, помимо непосредственно уровня АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, воспаление, эпикардальная жировая ткань, биоимпедансный анализ, гипертрофия левого желудочка



Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, выступая ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста [1]. Распространенность АГ в мире достигает 30–45% среди взрослого населения [1], а в Российской Федерации превышает 53% [2]. Это приводит к тому, что примерно каждое пятое фатальное событие в мире ассоциировано с повышенным артериальным давлением (АД) [3]. Данные факты в свою очередь диктуют необходимость постоянного поиска новых патогенетических звеньев развития и прогрессирования органических поражений при АГ, поскольку органо-протекция и регресс изменений в органах-мишенях АГ рассматривается как одна из центральных задач при ведении пациентов с этим заболеванием после непосредственно достижения целевых уровней АД [4]. Признаком поражения сердца как органа-мишени АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая изначально формируется как адаптивный ответ миокарда на персистирующую перегрузку давлением и объемом, а в последующем трансформируется в самостоятельный прогностически неблагоприятный фактор риска [5], ассоциирующийся с увеличением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти, независимо от уровня АД [6, 7]. Таким образом, ГЛЖ является не просто морфологическим феноменом, а интегральным маркером неблагоприятного прогноза, что делает изучение механизмов ее развития и прогрессирования первостепенной задачей.

Вместе с тем в последние десятилетия внимание исследователей все больше привлекает роль метаболических нарушений, в частности ожирения, в патогенезе АГ и сопутствующего структурного ремоделирования сердца [8]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что не менее 70% пациентов с АГ имеют избыточную массу тела или ожирение, что формирует особый кардиометаболический фенотип заболевания [9]. При этом ключевое значение имеет не столько общее количество жировой ткани, оцениваемое по индексу массы тела (ИМТ), сколько ее распределение: доказано, что именно висцеральное, и в частности абдоминальное, ожирение, диагностируемое по увеличению окружности талии (ОТ), является мощным независимым фактором сердечно-сосудистого риска [10]. Активная эндокринная и паракринная функция висцеральной жировой ткани заключается в секреции широкого спектра биологически активных веществ – адипокинов, свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, что формирует состояние хронического системного воспаления низкой степени выраженности. Этот процесс, вероятно, лежит в основе взаимосвязи между ожирением, инсулинорезистентностью и дисфункцией эндотелия, усугубляя течение АГ [11].

Особый интерес в контексте поражения сердца представляет эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ),

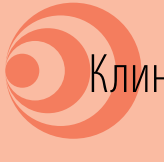
являющаяся депо висцерального жира, окружающим миокард [12]. ЭЖТ имеет общее кровоснабжение с миокардом и способна через паракринные механизмы непосредственно неблагоприятно влиять на кардиомиоциты. Потенциальный механизм этого влияния связывают не только с механическим воздействием ЭЖТ на миокард, но и с локальной секрецией провоспалительных медиаторов, таких как, например, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6, которые могут инфильтрировать стенку желудочка и запускать процессы фиброза и гипертрофии [12, 13].

Наряду с оценкой распределения жировой ткани современная кардиология все шире использует гематологические индексы системного воспаления, рассчитываемые на основе клинического анализа крови, поскольку они могут иметь прогностическую значимость при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз и в дальнейшем формирование хронической сердечной недостаточности [14, 15]. Данные показатели отражают дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными компонентами иммунной системы и, являясь стабильными и воспроизводимыми маркерами, могут служить удобным инструментом для стратификации риска [14, 15]. Однако их роль во взаимосвязи с особенностями распределения жировой ткани и развитием ГЛЖ у пациентов с неосложненной АГ мало изучена.

Таким образом, формирование ГЛЖ при АГ представляет собой многокомпонентный процесс, в котором классическая гемодинамическая нагрузка может потенцироваться и модулироваться метаболическими и иммуновоспалительными факторами. Комплексный анализ, включающий оценку характера распределения жировой ткани (с использованием измерения ОТ, расчета ИМТ, биоимпедансометрии и эхокардиографии с измерением ЭЖТ) в сочетании с определением гематологических индексов воспаления у пациентов с неосложненной АГ, может потенциально выявить дополнительные патогенетические механизмы структурно-функционального ремоделирования миокарда и открыть перспективы для разработки превентивных стратегий, нацеленных не только на контроль АД, но и на коррекцию метаболических и воспалительных нарушений с целью предотвращения прогрессирования поражения сердца и улучшения долгосрочного прогноза у данной категории больных. Принимая во внимание данные факты, мы провели исследование, целью которого стал сравнительный анализ распределения жировой ткани и показателей провоспалительного статуса у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ в зависимости от наличия ГЛЖ.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 15 от 18.12.2024 г.).



Проведено одномоментное ретроспективное когортное исследование, в которое включены данные историй болезни 53 пациентов с эссенциальной АГ, обратившихся за медицинской помощью в ООО «Скандинавский центр здоровья» (клиническая база кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования).

В исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с эссенциальной АГ.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, n = 53

Параметр	Значение
Возраст, лет	52 (42; 61,5)
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	25 (47,2) / 28 (52,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,3 (26,8; 35,1)
Избыточная масса тела, абс. (%)	22 (41,5)
Ожирение I степени, абс. (%)	17 (32,1)
Ожирение II степени, абс. (%)	14 (26,4)
Ожирение III степени, абс. (%)	0 (0)
Окружность талии у мужчин, см	101,5 (91,3; 110,3)
Окружность талии у женщин, см	98,0 (82,0; 105,0)
Число мужчин с окружностью талии > 94 см, абс. (%)	19 (67,9)
Число женщин с окружностью талии > 80 см, абс. (%)	20 (80,0)
Офисное систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140 (138; 150)
Офисное диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90 (90; 100)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	76,9 ± 7,7
Артериальная гипертензия I стадии / II стадии, абс. (%)	23 (43,4) / 30 (56,6)
Статус курения	
Курят в настоящее время, абс. (%)	5 (9,4)
Бросили более 1 года назад, абс. (%)	11 (20,8)
Никогда не курили, абс. (%)	37 (69,8)
Органные поражения и сопутствующие заболевания	
Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий, абс. (%)	21 (39,6)
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	20 (37,7)
Заболевания щитовидной железы, абс. (%)	5 (9,4)
Антигипертензивная терапия	
Антигипертензивные препараты, абс. (%):	30 (56,6)
■ 1 антигипертензивный препарат, абс. (%)	9 (30,0)
■ 2 антигипертензивных препарата, абс. (%)	9 (30,0)
■ 3 антигипертензивных препарата, абс. (%)	10 (33,3)
■ 4 антигипертензивных препарата, абс. (%)	2 (6,7)
иАПФ, абс. (%)	10 (33,3)
БРА, абс. (%)	15 (50,0)
Диуретики, абс. (%)	16 (53,3)
β-адреноблокаторы, абс. (%)	11 (36,7)
Антагонисты кальция, абс. (%)	14 (46,7)
Гиполипидемическая терапия	
Статиноterapia, абс. (%)	9 (17,0)
Эзетимиб, абс. (%)	5 (9,4)

Примечание. Количественные переменные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей либо в виде среднего и соответствующего ему стандартного отклонения, качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих им относительных частот. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Критерии не включения. Возраст менее 18 лет; беременность, лактация; симптоматическая артериальная гипертензия; хронические и острые формы ишемической болезни сердца; перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт; кардиомиопатии; наличие жидкости в полости перикарда; хроническая ревматическая болезнь сердца; фибрилляция и трепетание предсердий; блокада левой ножки пучка Гиса и атриовентрикулярные блокады II–III степени; хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (менее 40%); тромбоэмболия легочной артерии; бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких; сахарный диабет 1–2 типа; наличие у пациента онкологического заболевания; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²; получение заместительной почечной терапии; врожденные или приобретенные пороки сердца; цирроз печени В или С класса по классификации Чайлда – Пью; наличие системных иммуновоспалительных заболеваний (моноклонные аутовоспалительные заболевания (периодическая болезнь, криопириниопатии, недостаточность мевалонаткиназы и другие); полигенные аутовоспалительные заболевания (болезнь Стилла, синдром Шницлера); воспалительные заболевания кишечника, подагра и другие, смешанные заболевания (болезнь Бехчета, псориаз, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит); полигенные аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, миастения, АНЦА-ассоциированные васкулиты), моноклонные аутоиммунные заболевания (аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и другие); злоупотребление алкоголем, и/или наркотическими средствами, и/или психоактивными веществами; психические и поведенческие расстройства, которые могут оказать влияние на результаты исследования.

В обследование входили: клинический осмотр участников исследования с оценкой показателей офисного АД согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [4], суточное мониторирование артериального давления (монитор ABPM-05, Meditech), клинический анализ крови (гематологический анализатор MEK-7300K, Nihon Kohden), биохимический анализ крови (биохимические анализаторы RX-IMOL, Randox, ARCHITECT, Abbott; платформа Cobas 8000 с биохимическим модулем c702, Roche), клинический анализ мочи, трансторакальная эхокардиография (ультразвуковой сканер Affiniti 50, Philips), регистрация 12-канальной электрокардиограммы (электрокардиограф EASY ECG, ATES DIAGNOSTIC), биоимпедансный анализ состава тела (анализатор состава тела InBody 230, InBody).

На основании данных клинического и биохимического исследований проведен расчет следующих индексов системного воспаления:

- SII (индекс системного иммунного воспаления; англ. Systemic immune-inflammation index) – количество тромбоцитов × количество нейтрофилов / количество лимфоцитов [16–18];



- SIRI (индекс системного воспалительного ответа; англ. Systemic inflammation response index) – количество нейтрофилов × количество моноцитов / количество лимфоцитов [17, 18];
- AISI (совокупный системный индекс воспаления; англ. Aggregate index of systemic inflammation) – количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов / количество лимфоцитов [18];
- MHR (англ. Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio) – отношение моноцитов к холестерину липопротеидов высокой плотности [19];
- PLR (англ. Platelet/lymphocyte ratio) – отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов [19];
- NLR (англ. Neutrophil/lymphocyte ratio) – отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов [19].

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди включенных в исследование пациентов в несколько большем количестве (52,8%) были представлены мужчины. Обращает на себя внимание преобладание лиц с ожирением (58,5% участников), в том числе с абдоминальным (67,9% среди мужчин и 80,0% – среди женщин). При этом участники исследования, согласно анализируемым историям болезни, в большинстве своем не курили (69,8%). Антигипертензивные препараты (АГП) принимали 56,6% участников исследования, наиболее часто используемыми классами препаратов были блокаторы рецепторов ангиотензина II (50,0% пациентов, принимающих АГП), диуретики (53,3%) и антагонисты кальция (46,7%).

В дальнейшем, в зависимости от наличия ГЛЖ согласно индексу массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ): критерием ГЛЖ [4] для мужчин были его значения, превышающие 50 г/м^{2,7}, для женщин – превышающие 47 г/м^{2,7}, пациенты были разделены на две группы: с наличием ГЛЖ (n = 20) и без таковой (n = 33), и между ними был проведен сравнительный анализ содержания и распределения жировой ткани в организме, а также выполнена оценка системного провоспалительного статуса.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. При нормальном распределении количественных переменных достоверность различий между группами анализировалась с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применялся критерий Манна – Уитни. В случае качественных признаков статистическая значимость различий определялась с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы пациентов с наличием ГЛЖ и без таковой были сопоставимы по полу (женщины – 50,0% и 45,5% соответственно, $p = 0,970$), возрасту (51 (41; 56,5)

и 56,5 (43,2; 65) года соответственно, $p = 0,270$), уровню офисного систолического АД (145 (135; 150) и 140 (138; 147,5) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,443$) и диастолического АД (90 (85; 110) и 90 (90; 100) мм рт. ст. соответственно, $p = 0,461$).

Данные сравнительного анализа параметров конституционального, висцерального ожирения и состава тела пациентов в группах с наличием ГЛЖ и без таковой представлены в табл. 2. В группе пациентов с наличием ГЛЖ отмечено статистически значимо более высокое значение ИМТ ($p < 0,001$), ОТ среди мужчин и женщин ($p < 0,001$ и $p = 0,010$ соответственно) и толщины ЭЖТ ($p = 0,006$). Кроме того, в первой группе в сравнении со второй статистически значимо большее количество мужчин и женщин имели абдоминальное ожирение (100% случаев в группе с ГЛЖ у лиц обоего пола, $p < 0,001$), а также зарегистрирована статистически значимо большая масса жировой ткани в теле согласно биоимпедансному анализу ($p < 0,001$) и статистически значимо большая доля содержания жира (%) в организме ($p = 0,005$) (см. табл. 2).

При сравнительном анализе значений индексов системного воспаления в группах с наличием ГЛЖ и без таковой выявлено единственное статистически значимое различие: в первой группе в сравнении со второй индекс MHR был статистически значимо больше (0,5 [0,4; 0,7] и 0,4 [0,3; 0,6] соответственно, $p = 0,049$). Иных статистически значимых различий между группами не обнаружено. Следует также отметить, что среди пациентов с ГЛЖ по сравнению с лицами без нее наблюдалась тенденция к более высокому уровню высокочувствительного С-реактивного белка: 0,5 [0,2; 1,63] и 0,3 [0,1; 1,0] мг/л соответственно ($p = 0,274$).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что у пациентов с неосложненной АГ наличие ГЛЖ ассоциируется с более выраженными признаками конституционального (согласно ИМТ), абдоминального

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа параметров конституционального, висцерального ожирения и состава тела

Параметр	Группа 1 с наличием ГЛЖ, n = 20	Группа 2 без ГЛЖ, n = 33	p
Индекс массы тела, кг/м ²	35,1 (33,9; 36,8)	28,4 (25,8; 32,5)	< 0,001*
Ожирение II степени, абс. (%)	11 (55)	3 (9)	< 0,001*
Окружность талии у мужчин, см	109,1 ± 5,1	89,7 ± 12,5	< 0,001*
Окружность талии у женщин, см	102,6 ± 8,9	96,9 ± 10,9	0,01*
Число мужчин с ОТ > 94 см, абс. (%)	10 (100)	9 (50)	< 0,001*
Число женщин с ОТ > 80 см, абс. (%)	10 (100)	10 (66,7)	< 0,001*
Толщина эпикардального жира, см	0,54 (0,4; 0,7)	0,4 (0,3; 0,5)	0,006*
Масса жировых тканей в теле, кг	35,7 ± 7,4	25,4 ± 8,0	< 0,001*
Доля содержания жира, %	37,9 ± 7,7	30,0 ± 9,7	0,005*

* – различия между группами статистически значимы. Количественные переменные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей либо в виде среднего и соответствующего стандартного отклонения. Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих им относительных частот.

Примечание. ОТ – окружность талии.



и висцерального ожирения, включая большую толщину ЭЖТ и большую долю жировой ткани в структуре состава тела. Эти данные согласуются с накопленными сведениями о тесной взаимосвязи между ожирением, в особенности его висцеральным вариантом, и структурным ремоделированием сердца в условиях кардиометаболического фенотипа сердечно-сосудистых факторов риска [9, 20, 21].

Так, в одном из систематических обзоров и метаанализов оценивались структурные изменения ЛЖ согласно данным эхокардиографии у взрослых лиц с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$): в анализ были включены 22 исследования, из которых в 15 работах имелись сведения о распространенности ГЛЖ в группах лиц с ожирением ($n = 4999$) и без такового ($n = 6623$) [21]. В результате было установлено, что ожирение выступает статистически значимым предиктором наличия ГЛЖ: отношение шансов (ОШ) 4,19 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 2,67–6,53; $p < 0,01$). По данным метарегрессионного анализа ($n = 2214$; 14 исследований) выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между ИМТ и массой миокарда левого желудочка ($p < 0,01$).

Вклад различных типов ожирения в сочетании с АГ в риск развития ГЛЖ изучен в популяционном исследовании, проведенном в Китае, в которое вошли 9134 человека в возрасте ≥ 35 лет, ГЛЖ имела у 10,0% из них ($n = 915$) [22]. Среди прочих результатов было обнаружено, что после поправки на возраст, образование, уровень в крови мочевой кислоты, глюкозы, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, семейный статус, образование, рСКФ, статус курения, употребление алкоголя, наличие АГ (как у пациента, так и в семейном анамнезе), физическую активность и прием АГП статистически значимыми (в публикации для всех значимых данных значение p унифицировано и представлено исключительно в виде $p < 0,05$) предикторами наличия ГЛЖ являлись: АГ – ОШ 3,94 (95% ДИ 3,27–4,75), конституциональное ожирение (согласно ИМТ) – ОШ 1,90 (95% ДИ 1,60–2,26), а также висцеральное ожирение, причем значимость сохранялась вне зависимости от используемого критерия этого состояния – для ОТ ОШ 1,45 (95% ДИ 1,25–1,69), для отношения ОТ/рост – ОШ 1,69 (95% ДИ 1,43–2,00), для отношения ОТ/окружность бедра – ОШ 1,54 (95% ДИ 1,33–1,79). При добавлении в ту же модель регрессионного анализа в качестве независимого предиктора факта наличия АГ (помимо ожирения) риск ГЛЖ не только сохранял свою статистическую значимость, но и существенно возрастал во всех возрастных группах (наиболее выражено среди лиц в возрасте 35–45 лет): для ожирения, согласно ИМТ, ОТ, отношений ОТ/рост, ОТ/окружность бедра соответствующие ОШ составили 14,14; 10,84; 7,97 и 9,95.

В доступной литературе имеются единичные данные, согласующиеся с полученными нами результатами об увеличении при наличии ГЛЖ жирового компонента в составе тела согласно биоимпедансному анализу. Так, изучена взаимосвязь между составом тела и иММЛЖ у пациентов с впервые диагностированной

АГ: в исследование включены 120 пациентов (средний возраст 45 ± 8 лет, 50% – мужчины), обратившихся в нефрологическую клинику [23]. Авторы выявили, что у женщин по сравнению с мужчинами были статистически значимо выше средние значения отношения ОТ/окружность бедра (88 ± 10 и 82 ± 9 соответственно), ИМТ ($28,4 \pm 1,8$ и $26,3 \pm 3,6 \text{ кг/м}^2$ соответственно), доли жировой ткани в составе тела ($38,8 \pm 11,8\%$ и $32,6 \pm 12,0\%$ соответственно), систолического АД ($142,8 \pm 12,8$ и $136,4 \pm 10,8 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно), диастолического АД ($88,5 \pm 10,0$ и $83,9 \pm 11,1 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно) и иММЛЖ ($94,8 \pm 13,1$ и $89,2 \pm 14,6 \text{ г/м}^{2,7}$ соответственно). Все участники исследования были разделены на три группы в зависимости от доли жировой ткани в составе тела по данным биоимпедансного анализа. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с наибольшим содержанием жировой ткани были статистически значимо ($p < 0,05$ во всех случаях) выше возраст, ИМТ, уровень лейкоцитов, С-реактивного белка, триглицеридов, а также преобладали женщины. Однако наиболее важным результатом стало увеличение иММЛЖ по мере роста содержания жира в организме: в группе 1 (площадь висцеральной жировой области (ВЖТ) $\leq 102,6 \text{ см}^2$) иММЛЖ составил $88,9 \pm 13,1 \text{ г/м}^{2,7}$, в группе 2 (площадь ВЖТ – $102,6\text{--}127,1 \text{ см}^2$) – $92,6 \pm 10,1 \text{ г/м}^{2,7}$, в группе 3 (площадь ВЖТ $> 127,1 \text{ см}^2$) – $95,2 \pm 8,9 \text{ г/м}^{2,7}$ ($p < 0,05$). Согласно данным логистического регрессионного анализа, доля содержания жировой ткани в составе тела входила в число независимых факторов, ассоциированных с ростом иММЛЖ. Сходные результаты получены и в другом исследовании [24].

Наконец, в нашем исследовании у пациентов с ГЛЖ была обнаружена статистически значимо большая толщина ЭЖТ в сравнении с лицами без ГЛЖ. Это также согласуется с данными доступной литературы. Так, в работе R. Zhu и соавт. оценивали возможную взаимосвязь между индексированным объемом ЭЖТ (в публикации не указано, по какому именно традиционному показателю выполнялась индексация – росту или площади поверхности тела) и ГЛЖ у пациентов с АГ [25]. В отличие от настоящего исследования в рассматриваемой работе для визуализации сердца использовали магнитно-резонансную томографию, а не эхокардиографию. В исследование были включены 209 пациентов с АГ (из них 133 человека с ГЛЖ, остальные – без нее) и 50 здоровых лиц без АГ и ГЛЖ (контрольная группа). Согласно полученным результатам, у пациентов с АГ и сопутствующей ГЛЖ были выявлены статистически значимо большие значения индексированного объема ЭЖТ ($79,05 \pm 17,16 \text{ мл}$) в сравнении с лицами с АГ без ГЛЖ ($64,95 \pm 15,70 \text{ мл}$; $p < 0,001$), а также в сравнении с контрольной группой ($51,66 \pm 13,01 \text{ мл}$; $p < 0,001$). При этом следует подчеркнуть, что между указанными группами отсутствовали статистически значимые различия значений ИМТ. В дополнение к этому у пациентов с АГ и ГЛЖ, по сравнению с пациентами с АГ без ГЛЖ, отмечены более выраженный диффузный



фиброз миокарда и сниженная деформация (анализировался продольный, радиальный и циркулярный стрейн) левого желудочка (по всем показателям $p < 0,001$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе установлено, что индексированный объем ЭЖТ ($p = 0,001$), объем внеклеточного соединительнотканного матрикса ($p = 0,012$) и глобальная продольная деформация ($p = 0,024$) являются независимыми факторами, ассоциированными с ГЛЖ. В рамках статистического медиационного анализа дополнительно показана роль величин объема внеклеточного матрикса, нативного показателя T1, глобального продольного, радиального, циркулярного стрейна как факторов, опосредующих взаимосвязь между увеличенным объемом ЭЖТ и ГЛЖ ($p < 0,05$ во всех случаях).

В настоящем исследовании также обнаружено, что из всего спектра рассчитанных индексов системного воспаления (SII, SIRI, AISI, PLR, MHR, NLR) статистически значимые различия между группами пациентов с ГЛЖ и без таковой наблюдались только для индекса MHR, который был значимо выше в группе с ГЛЖ. Этот индекс интегрально отражает два патологических процесса: активацию моноцитарного звена иммунитета (как маркера системного воспаления) и снижение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [26]. Взаимосвязь MHR с наличием ГЛЖ была также подтверждена в исследовании W. Sang и соавт., в которое вошли данные пациентов молодого и среднего возраста (от 18 до 65 лет) с АГ; цитируемое исследование было ретроспективным [26]. На основании данных иММЛЖ пациенты были разделены на группу с ГЛЖ ($n = 98$) и группу без таковой ($n = 196$): в группе с ГЛЖ значения индекса MHR были статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения – $0,47 \pm 0,11$ против $0,33 \pm 0,12$ соответственно ($p < 0,001$), а в рамках корреляционного анализа подтверждена положительная взаимосвязь между MHR и иММЛЖ ($r = 0,381$, $p < 0,001$). Согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу, MHR являлся независимым предиктором ГЛЖ (ОШ 2,914; 95% ДИ 2,084–4,068, $p < 0,001$) после поправки на ИМТ, курение, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и ряд прочих факторов. Согласно ROC-анализу, значение MHR, равное 0,37, с чувствительностью 93,9% и специфичностью 75,5%, служило признаком возможного наличия ГЛЖ у пациентов.

В нашем исследовании отсутствовали статистически значимые различия в прочих индексах воспаления между группами с ГЛЖ и без таковой. Мы предполагаем, что это может быть объяснено особенностями когорты, которая состояла из пациентов с неосложненной АГ, без сопутствующих установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и прочих ассоциированных клинических состояний. В подобной популяции потенциально системное воспаление может быть выражено умеренно и не отражаться во взаимосвязи с органами поражениями в широком спектре показателей.

Ожирение, АГ и ГЛЖ образуют тесно взаимосвязанный кардиометаболический континуум, в котором ключевую роль играют именно висцеральные жировые депо и связанное с ними вялотекущее воспаление. По современным эпидемиологическим и экспериментальным данным убедительно показано, что не столько общая масса жировой ткани, сколько ее распределение – преимущественно висцеральное, и в особенности эпикардальное, – определяет риск ремоделирования миокарда и формирования ГЛЖ у пациентов с АГ [27–30].

Ожирение усиливает гемодинамическую нагрузку на миокард через увеличение объема циркулирующей крови, минутного объема и активацию симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что ускоряет формирование ГЛЖ [28]. ЭЖТ представляет собой особый вид висцерального жира, локализованный между миокардом и висцеральным листком перикарда и лишенный фасциальной перегородки; это создает уникальные условия для тесного анатомического и функционального взаимодействия с миокардом через паракринные и вазокринные механизмы [31]. ЭЖТ обладает более выраженным провоспалительным фенотипом по сравнению с подкожной жировой тканью: в ней выше экспрессия интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа, а также снижена экспрессия кардиопротективного адипокина – адипонектина [31].

Современные представления об ЭЖТ как о динамически ремоделирующемся органе подтверждаются данными транскриптомики и липидомики. В частности показано, что эпикардальные адипоциты сочетают свойства белой и бурой жировой ткани, отличаются высокой экспрессией UCP1 (англ. Uncoupling Protein 1, разобщающий белок 1; ключевой митохондриальный белок бурой и бежевой жировой ткани, играющий важную роль в термогенезе, энергетическом обмене), и при ожирении происходит «сдвиг» к провоспалительному фенотипу с накоплением липотоксичных метаболитов [32]. Подобное ремоделирование и дисфункция ЭЖТ при ожирении включает активацию провоспалительных путей, фиброз стромы и снижение продукции вазодилатирующих и антиоксидантных молекул, что напрямую стимулирует поражение миокарда [33]. Молекулярные механизмы, связывающие висцеральное и эпикардальное ожирение с ГЛЖ, могут включать в себя каскад взаимосвязанных иммунометаболических процессов: дисфункцию адипоцитов, инфильтрацию жировой ткани воспалительными клетками, активацию врожденных иммунных структур (в частности, NLRP3-инфламмосомы), усиление оксидативного стресса, эндотелиальную дисфункцию и редификацию микрососудистой сети [34, 35].

В дополнение к этому висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной, содержит большее количество инфильтрирующих макрофагов и Т-клеток, продуцирующих цитокины, которые в свою очередь стимулируют синтез в печени С-реактивного белка и поддерживают системное субклиническое воспаление [28, 36]. Следовательно, ЭЖТ выступает не только пассивным маркером висцерального ожи-



рения, но и активным участником воспалительно-метаболического взаимодействия с миокардом.

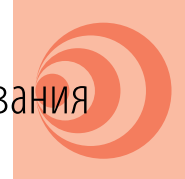
Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что у пациентов среднего возраста на начальных стадиях АГ при наличии ГЛЖ статистически значимо чаще встречается как конституциональное, так и абдоминальное (висцеральное) ожирение, а также статистически значимо более выражена ЭЖТ, выше доля жира в структуре состава тела и более выражены признаки системного воспаления низкой степени

интенсивности. Это может указывать на то, что висцеральное ожирение, в особенности толщина ЭЖТ, в сочетании с хроническим низкоинтенсивным воспалением служат одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования ГЛЖ в дополнение непосредственно к уровню АД. Будущие исследования должны быть направлены на уточнение причинно-следственных связей, выявление пороговых значений толщины ЭЖТ и маркеров воспаления, ассоциированных с клинически значимым ремоделированием сердца, а также на разработку таргетных вмешательств, направленных на модификацию фенотипа висцеральной жировой ткани и ЭЖТ. ☞

Литература

1. Mills K.T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16 (4): 223–237.
2. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22 (8S): 3785.
3. WHO Global report on hypertension: the race against a silent killer. URL: <https://reliefweb.int/report/world/global-report-hypertension-race-against-silent-killer> (дата обращения: 25.11.25).
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/62_3 (дата обращения: 25.11.25).
5. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (9): 77–88.
6. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322 (22): 1561–1566.
7. Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 2001; 141 (3): 334–341.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99.
9. Kotsis V., Jordan J., Micic D., et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: Mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J. Hypertens.* 2018; 36 (7): 1427–1440.
10. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9): 715–725.
11. Mathieu P., Lemieux I., Després J.P. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 87 (4): 407–416.
12. Iacobellis G., Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm. Metab. Res.* 2008; 40 (7): 442–445.
13. Bertaso A.G., Bertol D., Duncan B.B., Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013; 101 (1): e18–e28.
14. Yang Y.L., Wu C.H., Hsu P.F., et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020; 50 (5): e13230.
15. Jiang M., Yang J., Zou H., et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis.* 2022; 21 (1): 30.
16. Huang H., Liu Q., Zhu L., et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 3284.
17. Kong F., Huang J., Xu C., et al. System inflammation response index: a novel inflammatory indicator to predict all-cause and cardiovascular disease mortality in the obese population. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2023; 15 (1): 195.
18. Шварц В.А., Талибова С.М., Сокольская М.А. и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (8): 6025.
19. Павлова О.С., Ясюкайт Н.В., Барбук О.А. и др. Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2024; 30 (1): 108–120.
20. Lauer M.S., Anderson K.M., Kannel W.B., Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. *The Framingham Heart Study. JAMA.* 1991; 266 (2): 231–236.
21. Cuspidi C., Rescaldani M., Sala C., Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J. Hypertens.* 2014; 32 (1): 16–25.
22. Zhang X., Li G., Zhang D., Sun Y. Influence of hypertension and global or abdominal obesity on left ventricular hypertrophy: a cross-sectional study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2024; 26 (12): 1342–1350.



23. Karakan S., Inan B. The relationship between left ventricular mass index and body composition in new-diagnosed hypertensive patients. Clin. Hypertens. 2015; 21: 23.
24. Yoon H.E., Choi S.S., Kim Y., Shin S.J. The clinical usefulness of measurement of visceral fat area using multi-frequency bioimpedance: the association with cardiac and renal function in general population with relatively normal renal function. Int. J. Med. Sci. 2017; 14 (13): 1375–1381.
25. Zhu R., Wang W., Gao Y., et al. Epicardial adipose tissue and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved ejection fraction: a multicenter retrospective cohort study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2025; 27 (1): e70003.
26. Sang W., Wang X., Li H., et al. Value of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in screening of left ventricular hypertrophy in young and middle-aged patients with essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2022; 35 (7): 675.
27. Lopez-Jimenez F., Almahmeed W., Bays H., et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. Eur. J. Prev. Cardiol. 2022; 29 (17): 2218–2237.
28. Battineni G., Sagaro G.G., Chintalapudi N., et al. Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD). Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (9): 4798.
29. Lembo M., Strisciuglio T., Fonderico C., et al. Obesity: the perfect storm for heart failure. ESC Heart Fail. 2024; 11 (4): 1841–1860.
30. Sahu P., Bestepe F., Vehbi S., et al. Obesity and heart failure: mechanistic insights and the regulatory role of MicroRNAs. Genes (Basel). 2025; 16 (6): 647.
31. Iacoeilis G. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Trends Endocrinol. Metab. 2011; 22 (11): 450–457.
32. La V., Nair V., Sunny S., et al. Epicardial adipocytes in cardiac pathology and healing. Cardiovasc. Drugs Ther. Published online November 6, 2024. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-024-07637-2> (дата обращения: 25.11.25).
33. Wiszniewski K., Grudniewska A., Szablowska-Gadomska I., et al. Epicardial adipose tissue-a novel therapeutic target in obesity cardiomyopathy. Int. J. Mol. Sci. 2025; 26 (16): 7963.
34. Larsen T.S., Jansen K.M. Impact of obesity-related inflammation on cardiac metabolism and function. J. Lipid Atheroscler. 2021; 10 (1): 8–23.
35. Anthony S.R., Guarnieri A.R., Gozdiff A., et al. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. Clin. Sci. (Lond.). 2019; 133 (22): 2329–2344.
36. Conte M., Petraglia L., Poggio P., et al. Inflammation and cardiovascular diseases in the elderly: the role of epicardial adipose tissue. Front. Med. (Lausanne). 2022; 9: 844266.

Distribution of Adipose Tissue and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension

Yu.S. Moryakova^{1,2}, A.I. Kochetkov, PhD, Ass. Prof.¹, N.E. Gavrilova, PhD^{1,2}, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Scandinavian Health Center, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Contact person: Olga D. Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Arterial hypertension (AH) is often associated with obesity and the presence of cardiometabolic risk factors in patients; however, the complex role of body fat distribution combined with low-grade systemic inflammation in heart damage under conditions of elevated blood pressure (BP) has not been thoroughly studied.

Aim. To compare body fat distribution and systemic pro-inflammatory status in middle-aged patients with uncomplicated AH depending on the presence of left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. A cross-sectional retrospective cohort study included data from the medical records of 53 patients with essential AH, median age 52 (42; 61.5) years; 52.8% men. The results of clinical examination, echocardiography with assessment of epicardial fat thickness (EFT), body composition bioimpedance analysis, and laboratory blood tests were analyzed. Patients were divided into groups with LVH ($n = 20$) and without LVH ($n = 33$).

Results. In patients with LVH, compared to those without LVH, significantly higher values of body mass index – 35.1 (33.9; 36.8) vs. 28.4 (25.8; 32.5) kg/m², $p < 0.001$, waist circumference in men ($p < 0.001$) and women ($p = 0.01$), EFT – 0.54 (0.4; 0.7) vs. 0.4 (0.3; 0.5) cm, $p = 0.006$, body fat mass – 35.7 ± 7.4 vs. 25.4 ± 8.0 kg, $p < 0.001$, and fat percentage – 37.9 ± 7.7% vs. 30.0 ± 9.7%, $p = 0.005$, were observed, as well as a higher frequency of abdominal obesity. Among the inflammatory indices, the monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio was significantly higher ($p = 0.049$) in patients with LVH – 0.5 (0.4; 0.7) compared to those without LVH – 0.4 (0.3; 0.6).

Conclusion. In middle-aged patients with early-stage AH, metabolic and immunoinflammatory factors, in addition to the BP level itself, may contribute to the development of heart damage.

Keywords: arterial hypertension, obesity, inflammation, epicardial fat tissue, bioimpedance analysis, left ventricular hypertrophy



Пищевой статус пациентов с атеросклеротической болезнью

С.А. Дербенева, д.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Анатольевна Дербенева, sderbeneva@yandex.ru

Для цитирования: Дербенева С.А. Пищевой статус пациентов с атеросклеротической болезнью. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 14–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-14-21

Цель. Изучение особенностей пищевого статуса пациентов с дислипидемией при разной степени выраженности атеросклеротического процесса (АП) и тяжести атеросклеротической болезни (АСБ).

Материал и методы. У 956 пациентов с дислипидемией, поделенных на четыре группы в зависимости от тяжести атеросклероза, проведено исследование пищевого статуса в домашних условиях путем клинико-инструментальной диагностики.

Результаты. В результате проведенного расширенного клинико-инструментального исследования 956 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы установлено следующее: существенно больший возраст пациентов с верифицированной АСБ и ее осложненным течением; наличие прямой взаимосвязи между выраженностью АП и типом нарушения липидного обмена; отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью АП, параметрами антропометрии и состава тела; существенное снижение скорости окисления углеводов и повышение скорости окисления жиров у пациентов с осложненным течением АСБ относительно пациентов трех других групп; избыточная калорийность суточного рациона питания с наибольшими значениями потребления макронутриентов в группе пациентов без атеросклероза (АС) и с наибольшими значениями потребления холестерина и пищевых волокон у пациентов с осложненным течением АСБ; существенное превышение оптимума потребления насыщенных жирных кислот (НЖК), оптимальное и субоптимальное потребление суммы НЖК и омега-3-полиненасыщенных ЖК (омега-3-ПНЖК). У пациентов без АС и с умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) установлено превышение оптимума потребления омега-6 ПНЖК; наименее функциональный характер питания – у пациентов без АС, а наиболее функциональный характер питания – у пациентов с осложненным течением АСБ; отсутствие достижения целевых параметров липидограммы, несмотря на обязательную медикаментозную терапию, у пациентов с АСБ и с осложненным течением АСБ.

Заключение. Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и разной степенью выраженности процессов атерогенеза имеют целый ряд характерных особенностей клинического, пищевого и метаболического статуса, что необходимо учитывать в тактике их лечения.

Ключевые слова: пищевой статус, дислипидемия, атеросклероз, метаболический статус, питание

Введение

В настоящее время известны следующие основные алиментарные предикторы высокого сердечно-сосудистого риска: избыточная калорийность рациона, повышенное потребление насыщенных жирных кислот, пищевого холестерина, моно- и дисахаридов, недостаточное потребление полиненасыщенных жирных кислот, соотношение потребления насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (НЖК/ПНЖК) более 1:4; дефицит в рационе эссенциальных омега-3- и омега-6-ПНЖК,

фосфолипидов, естественных антиоксидантов, биофлавоноидов, пищевых волокон; гиповитаминоз витаминов группы В и нарушения обмена гомоцистеина [1–4]. Вместе с тем остается неясным, почему у одних больных под воздействием атерогенных пищевых факторов атеросклеротические процессы протекают значительно быстрее, чем у других, находящихся в приблизительно таких же условиях. Можно полагать, что «патогенность» алиментарного воздействия зависит не столько от атерогенности рациона, сколько от несбалансированности



поступления и потребности организма в тех или иных нутриентах. Например, избыточное содержание НЖК в рационе наиболее быстро приводит к накоплению их в организме при снижении скорости окисления жиров, а ожирение чаще развивается у лиц со сниженными энерготратами [5–8]. Поэтому в основе оценки алиментарных факторов сердечно-сосудистого риска должны лежать исследования действительных потребностей больных в тех или иных нутриентах, то есть нутриметаболические исследования.

Другим важным аспектом влияния пищевого фактора на скорость прогрессирования атеросклеротической болезни (АСБ) является равновесие поступления атерогенных и антиатерогенных компонентов пищи [9–13]. Смещение этого равновесия приводит к изменению характера воздействия питания от патогенного до лечебного.

Исходя из вышеизложенного, *цель* данного исследования – изучение особенностей пищевого статуса пациентов с дислипидемией при разной степени выраженности атеросклеротического процесса и тяжести атеросклеротической болезни.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Методом прямой выборки в него было отобрано 956 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В соответствии с программой GCP было получено информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании и одобрение Комитета по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

На основании анамнестических данных и результатов клинического обследования, с целью изучения особенностей пищевого статуса лиц с разной выраженностью атеросклеротического процесса, пациенты были поделены на четыре группы (табл. 1):

- 1) без атеросклероза (АС);
- 2) с наличием АС, но без клинических проявлений;
- 3) с развитием АСБ в виде стабильной ишемической болезни сердца по типу стенокардии напряжения;
- 4) с осложненным течением АСБ в виде перенесенного в анамнезе острого инфаркта миокарда (ОИМ) и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Как видно из табл. 1, среди всех включенных в исследование пациентов у 365 (38,2%) человек не было атеросклеротического процесса; у 198 (20,7%) не было клинических проявлений АС, но имелись признаки атеросклеротического процесса, диагностированные с помощью инструментальных методов: ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ) и брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиографии (ЭхоКГ) и других; 278 (29,1%) человек – с АСБ и ее клиническими проявлениями в виде стенокардии напряжения I–III функционального класса; 115 (12%) человек – с клиническими осложнениями АСБ в виде ОИМ и/или ОНМК в анамнезе и/или наличием в анамнезе реконструктивных операций по восстановлению коронарного кровотока (стентирования, аортокоронарного шунтирования, маммарокоронарного шунтирования).

Таблица 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести заболевания

Клиническая картина	Количество, абс. (%)
Без АС	365 (38,2)
АС	198 (20,7)
АСБ (стенокардия напряжения)	278 (29,1)
ПИКС и ОНМК	115 (12,0)

Примечание. АС – атеросклероз; АСБ – атеросклеротическая болезнь; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Были зафиксированы статистически значимые ($p < 0,0001$) различия по возрасту между исследуемыми группами больных, со значительно большим возрастом у пациентов с осложненным течением АСБ, АСБ и АС относительно пациентов без АС: $61,30 \pm 9,80$; $61,56 \pm 8,78$; $52,51 \pm 11,81$ года против $50,73 \pm 11,01$ года.

Изучение гендерного соотношения показало примерно равную долю лиц мужского и женского пола в группах разной степени выраженности атеросклеротического процесса и его клинических проявлений.

Согласно протоколу исследования, у всех пациентов был проведен анализ фактического питания в домашних условиях.

Изучение клинического статуса пациентов включало в себя подробный опрос с разбором их жалоб и анамнеза заболевания, а также факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), тщательный клинический осмотр с измерением величины артериального давления (АД), подсчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и определением характера пульса; инструментальное обследование функциональной активности ССС и выраженности АСБ (электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, суточное мониторирование (СМ) АД, СМ ЭКГ по Холтеру, УЗДГ МАГ и БЦА, исследование общего периферического сопротивления сосудов).

Клинико-инструментальная диагностика параметров пищевого статуса заключалась в проведении антропометрического обследования, исследовании компонентного состава тела, параметров энергетического обмена и обмена макронутриентов (белков, жиров и углеводов). Антропометрические методы включали в себя измерение массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), окружностей различных частей тела, расчет ряда индексов и соотношений.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Для классификации ожирения использованы критерии Всемирной организации здравоохранения: ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ – недостаточная масса тела, $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса тела, $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела, $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение ($30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение I степени, $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение II степени, 40 кг/м^2 и более – ожирение III степени).

Оценку фактического питания больных в домашних условиях проводили частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной НИИ питания

РАМН [10]. Анализировались энергетическая ценность рациона, уровень потребления макронутриентов, холестерина, НЖК, мононенасыщенных ЖК, ПНЖК омега-3 и омега-6, добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ. Полученные результаты сопоставлялись с нормативными параметрами.

Исследование энергетического обмена проводили методом непрямой калориметрии с использованием метаболога CORTEX Biophysik MetaMax® 3B portable CPX system (Германия), данные обрабатывались при помощи программного обеспечения CORTEX Biophysik MetaSoft® CPX testing software (Германия). Применяли следующий перечень показателей, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма основных пищевых веществ и энергии:

- СЭП – скорость энерготрат в покое, ккал/сут;
- СОБ – скорость окисления белка (по скорости экскреции мочевины), г/сут;

- СОЖ – скорость окисления жира (КОЖ × НЭП), г/сут, где КОЖ – коэффициент окисления жира, НЭП – величина небелкового основного обмена;

- СОУ – скорость окисления углеводов (КОУ × НЭП), г/сут, где КОУ – коэффициент окисления углеводов.

Путем сопоставления полученных результатов, демонстрирующих фактическое потребление пищевых веществ и энергии, с результатами исследования энергетического обмена (ЭО), демонстрирующими истинные потребности в энергии и макронутриентах, произведен расчет их дельты потребления, характеризующей физиологичность питания пациентов.

Так, дельта потребления энергии рассчитывалась по формуле:

$$\Delta \text{энергии} = \frac{\text{Энергетическая ценность рациона питания, ккал/сут}}{\text{Величина энерготрат покоя, ккал/сут}}$$

$$\Delta \text{БЖУ} = \frac{\text{Потребление БЖУ, г/сут}}{\text{Скорость окисления БЖУ, г/сут}}, \text{ где БЖУ – белки, жиры, углеводы.}$$

Таблица 2. Распределение показателя «тип ГЛП» в зависимости от распределения переменной «диагнозы», абс. (%)

Тип ГЛП	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
ГЛП IА	202 (55,3)	71 (35,9)	152 (54,7)	57 (49,6)	< 0,0001
ГЛП IБ	138 (37,8)	45 (22,7)	118 (42,4)	45 (39,1)	
Норма	2 (0,5)	76 (38,4)	0 (0,0)	1 (0,9)	
ГЛП IV	23 (6,3)	6 (3,0)	8 (2,9)	56 (10,4)	

Примечание. ГЛП – гиперлиппротеидемия.

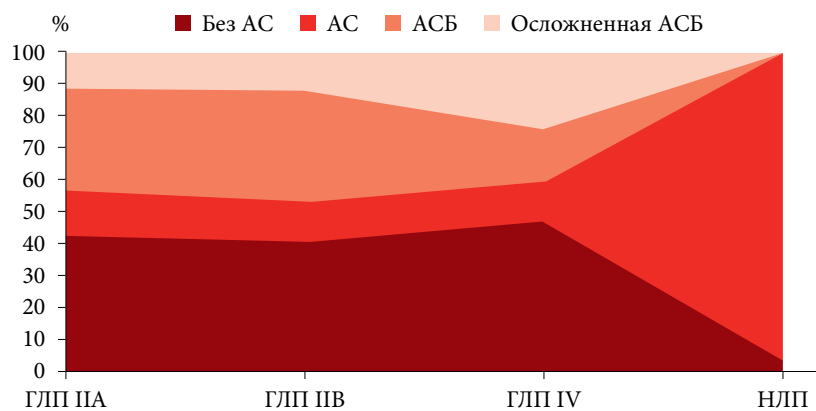


Рис. 1. Взаимосвязь между типом ГЛП и выраженностью АС и АСБ (p < 0,0001)

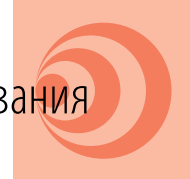
Таблица 3. Распределение верификации ожирения среди исследуемых групп больных, абс. (%)

Группа	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
С избыточной массой тела	25 (7,3)	18 (9,4)	26 (10,5)	1 (0,9)	0,0949
С ожирением I степени	50 (14,6)	28 (14,6)	30 (12,1)	18 (15,9)	
С ожирением II степени	90 (26,3)	44 (22,9)	71 (28,7)	38 (33,6)	
С ожирением III степени	177 (51,8)	102 (53,1)	120 (48,6)	56 (49,6)	

Исследование биологических маркеров пищевого статуса включало в себя подробное лабораторное обследование параметров липидного, углеводного, белкового обмена, параметров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, витаминно-минерального и гормонального статусов. Статистическую обработку результатов исследований проводили согласно общепринятым методам с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. При анализе основных характеристик пациентов, после проверки распределения на нормальность с учетом критерия Шапиро – Уилка, использовали параметрические критерии, данные представляли как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты

С целью выявления взаимосвязи между типом нарушения липидного обмена и выраженностью АС был произведен соответствующий расчет. Обращает на себя внимание существенно большее количество пациентов с АСБ и ее осложненным течением в группах пациентов с гиперлиппротеидемией (ГЛП) IА и IБ типов. Полученные данные наглядно представлены в табл. 2 и на рис. 1. Выявлено во всех исследуемых группах (примерно в равной мере) доминирование лиц с выраженным ожирением II–III степени. Не зафиксировано статистически значимой разницы данного параметра между группами ($p = 0,0949$). У значительного числа включенных в исследование пациентов диагностировано нарушение ЭО (в виде избыточной массы тела или ожирения I–III степени), поэтому произведен анализ наличия нарушений ЭО среди пациентов с разной степенью выраженности АСБ. Полученные данные представлены в табл. 3. Во всех группах примерно в равной мере отмечено доминирование лиц с выраженным ожирением (II–III степени). Статистической значимости по данному параметру между группами не зафиксировано ($p = 0,0949$).

Таблица 4. Сравнение групп по физикальным параметрам, $M \pm SD$

Параметр	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
САД, мм рт. ст.	146,35 ± 18,63	144,51 ± 19,46	151,23 ± 20,75	143,48 ± 19,70	0,0010
ДАД, мм рт. ст.	92,29 ± 11,45	91,76 ± 12,19	92,38 ± 11,96	88,21 ± 12,75	0,0153
ЧСС, уд/мин	75,98 ± 11,29	78,25 ± 12,88	73,04 ± 10,80	75,85 ± 14,07	0,0006
Тест шестиминутной ходьбы, м	428,79 ± 149,73	348,95 ± 132,27	250,45 ± 110,78	352,53 ± 117,03	0,0125

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 5. Сравнение групп по параметрам антропометрии, $M \pm SD$

Параметр	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
Рост, м	1,67 ± 0,10	1,67 ± 0,10	1,65 ± 0,10	1,66 ± 0,10	0,1967
Масса тела, кг	109,45 ± 26,68	117,11 ± 31,08	103,34 ± 25,41	113,86 ± 27,45	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	39,19 ± 7,86	41,76 ± 9,82	37,70 ± 8,15	41,30 ± 7,93	< 0,0001
ОТ, см	106,39 ± 18,98	114,20 ± 21,84	102,75 ± 16,89	122,15 ± 18,10	< 0,0001
ОБ, см	122,78 ± 17,00	122,77 ± 19,27	119,93 ± 16,79	120,32 ± 13,02	0,7637
ОТ/ОБ	1,01 ± 0,10	0,99 ± 0,12	1,00 ± 0,09	1,08 ± 0,10	< 0,0001
ИФТ, м ^{11/6} /кг ^{2/3}	47,83 ± 13,37	54,98 ± 20,79	46,35 ± 11,90	54,11 ± 16,67	< 0,0001
Жировая масса, кг	48,68 ± 6,03	46,56 ± 7,19	48,08 ± 7,43	47,65 ± 5,59	0,7527
ПЖТ, %	58,86 ± 10,21	61,36 ± 14,33	58,07 ± 10,08	59,99 ± 13,75	0,2844
Тощая масса, кг	34,51 ± 8,30	34,90 ± 9,00	32,34 ± 7,46	33,23 ± 8,18	0,0799
Мышечная масса, кг	45,71 ± 10,02	46,32 ± 11,51	43,73 ± 10,68	44,46 ± 10,37	0,1545

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИФТ – индекс формы тела; ПЖТ – подкожно-жировая ткань.

Таблица 6. Сравнение групп по параметрам энергетического обмена, $M \pm SD$

Параметр	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
Энерготраты покоя, ккал/сут	1819,53 ± 533,92	1916,22 ± 556,68	1830,49 ± 464,86	1808,68 ± 457,44	0,4818
СОУ, г/сут	178,68 ± 112,83	150,89 ± 118,86	148,70 ± 129,95	134,49 ± 110,22	0,0182
СОЖ, г/сут	96,48 ± 57,99	115,56 ± 61,02	118,13 ± 63,73	124,72 ± 72,47	0,0429
СОБ, г/сут	71,20 ± 26,00	70,65 ± 22,23	62,83 ± 22,96	69,70 ± 21,45	0,0729

Примечание. СОУ – скорость окисления углеводов; СОЖ – скорость окисления жиров; СОБ – скорость окисления белков.

При сравнительном анализе физикальных данных между группами больных (табл. 4) выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым показателям: уровню систолического АД (САД), $p = 0,0010$; диастолического АД (ДАД), $p = 0,0153$; величине ЧСС ($p = 0,0006$); результатам теста шестиминутной ходьбы ($p = 0,0125$).

При этом наибольшее значение САД и ДАД и наименьшая толерантность к физической нагрузке (по результатам теста шестиминутной ходьбы) отмечены у пациентов в группе АСБ.

Анализ результатов антропометрии и компонентного состава тела представлен в табл. 5. Полученные данные позволили выявить статистически значимые различия между группами практически по всем изучаемым параметрам антропометрии.

Наибольшие значения массы тела, ИМТ, ОТ и индекса формы тела зафиксированы у пациентов в группах с АС и осложненным течением АСБ. Таким образом, согласно полученным данным, не продемонстрирована четкая прямая связь между тяжестью АСБ и выраженностью изменений параметров антропометрии. Однако это позволяет рассуждать о некоторых особенностях компонентного состава тела больных исследуемых групп.

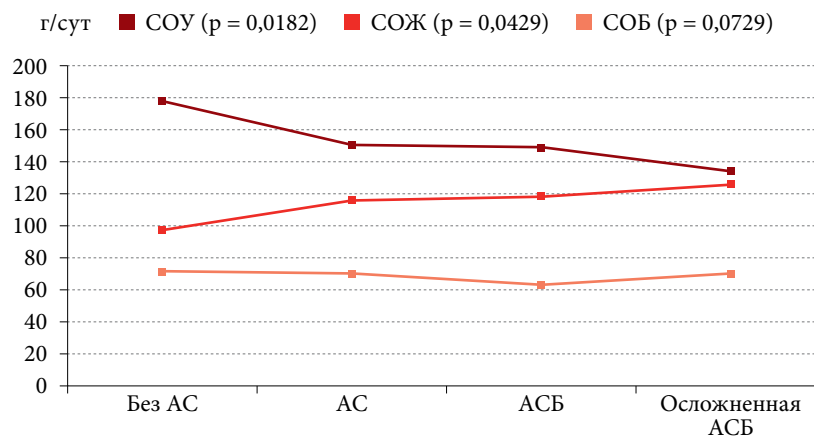


Рис. 2. Результаты исследования обмена макронутриентов в исследуемых группах больных

Анализ результатов исследования параметров ЭО представлен в табл. 6.

Выявлены статистически значимые различия между группами по СОУ ($p = 0,0182$) и СОЖ ($p = 0,0429$). Для большей наглядности полученные данные представлены на рис. 2.



Таблица 7. Сравнение групп по параметрам фактического питания, $M \pm SD$

Параметр	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
Общая калорийность, ккал/сут	3379,17 \pm 1721,03	2921,54 \pm 1453,15	2817,35 \pm 994,31	2834,77 \pm 1715,63	0,0312
Белки, г/сут	119,32 \pm 56,86	103,44 \pm 48,70	111,89 \pm 41,50	106,81 \pm 74,17	0,0381
% СКБ	14	14	15,9	15	
Жиры, г/сут	176,91 \pm 107,89	142,52 \pm 69,75	134,31 \pm 56,22	131,31 \pm 95,13	0,0010
% СКЖ	47	43,9	42,9	41,7	
Углеводы, г/сут	336,75 \pm 202,97	312,66 \pm 197,00	263,29 \pm 99,32	282,85 \pm 189,75	0,1056
% SKU	39,9	42,8	33,4	39,9	
НЖК, г/сут	57,27 \pm 37,53	46,32 \pm 25,69	43,52 \pm 22,13	44,84 \pm 36,38	0,0115
% СКНЖК	15,3	14,3	13,9	14,2	
ПНЖК, г/сут	40,29 \pm 25,98	32,41 \pm 15,80	31,02 \pm 13,57	29,50 \pm 18,90	0,0058
% СКПНЖК	10,7	10	10	9,4	
ПНЖК омега-3, г/сут	5,00 \pm 4,42	3,47 \pm 1,69	3,57 \pm 1,75	3,30 \pm 2,34	0,0004
% СКПНЖК омега-3	1,3	1,1	1,1	1	
ПНЖК омега-6, г/сут	35,98 \pm 24,04	31,63 \pm 26,20	26,06 \pm 13,66	23,34 \pm 16,13	< 0,0001
% СКПНЖК омега-6	9,6	9,7	8,3	7,4	
Холестерин, мг/сут	426,56 \pm 304,54	345,67 \pm 305,07	451,96 \pm 456,52	434,22 \pm 451,59	0,0376
Моно- и дисахара, г/сут	190,21 \pm 135,53	167,61 \pm 112,10	151,13 \pm 72,35	144,48 \pm 89,88	0,2094
Доб. сахар, г/сут	82,68 \pm 91,17	77,13 \pm 81,41	41,25 \pm 40,25	61,35 \pm 64,77	0,0463
Крахмал, г/сут	227,79 \pm 799,30	145,58 \pm 122,25	96,60 \pm 71,98	85,12 \pm 76,97	< 0,0001
Пищевые волокна, г/сут	14,08 \pm 9,84	13,36 \pm 11,23	16,38 \pm 9,50	20,54 \pm 22,52	0,0209

Примечание. СК – суточная калорийность.

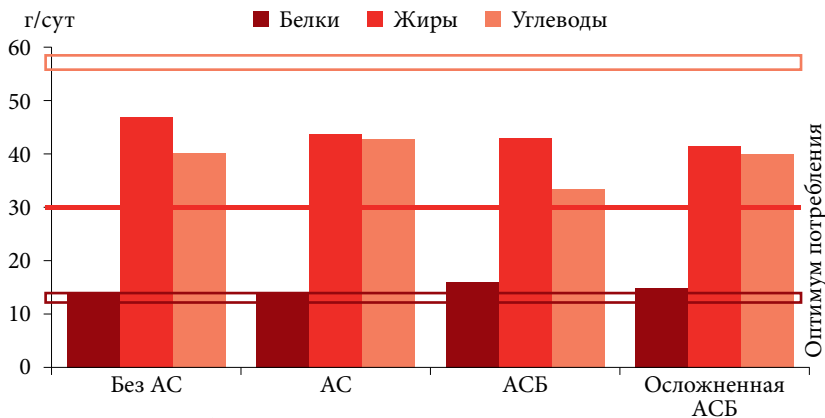


Рис. 3. Сравнение содержания макронутриентов в рационах больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления

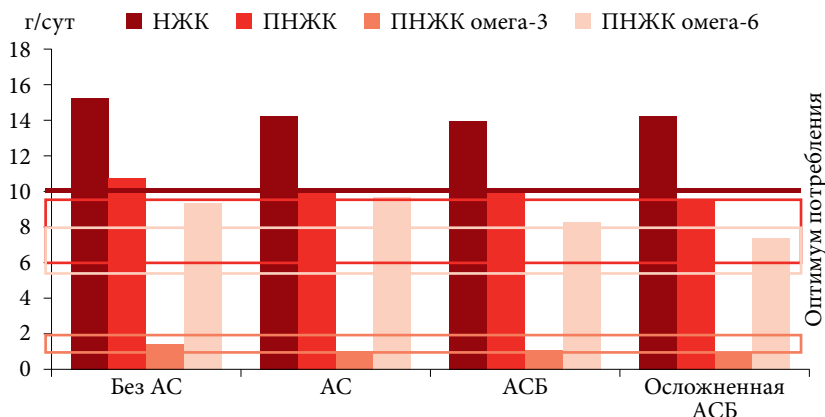


Рис. 4. Сравнение жирового состава рационов больных исследуемых групп с необходимым оптимумом их потребления

Обращает на себя внимание существенное отличие в окислении жиров (повышение) и углеводов (снижение) у пациентов в группе с осложненным течением АСБ. На основании чего можно сделать вывод о более низкой потребности таких людей в углеводах и более высокой потребности в жирах.

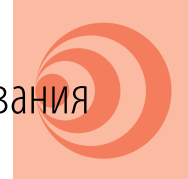
При оценке результатов фактического питания также отмечены статистически значимые различия между группами практически по всем изучаемым показателям (табл. 7).

Наибольшие суточная калорийность рациона питания и потребление макронутриентов выявлены в группе пациентов без АС. Однако у пациентов с осложненным течением АСБ отмечено большее потребление холестерина и пищевых волокон.

Для определения полноценности фактического питания пациентов было рассчитано среднесуточное процентное содержание в нем основных нутриентов и сравнение полученных значений с оптимумом потребления. Полученные данные представлены на рис. 3, 4.

Во всех группах больных зафиксировано оптимальное и субоптимальное потребление белка, существенное превышение норматива потребления жиров и крайне недостаточное потребление углеводов.

По данным анализа жирнокислотного состава рациона, во всех группах зафиксировано существенное превышение оптимума потребления НЖК, оптимальное и субоптимальное потребление ПНЖК и ПНЖК омега-3. У пациентов первой (без АС) и второй (с АС) групп зафиксировано превышение оптимума потребления ПНЖК омега-6.



На основании полученных данных можно сделать вывод о наименее оптимальном характере питания в группе пациентов без АС и о наиболее оптимальном – в группе с осложненным течением АСБ. Что, вероятно всего, связано с лечением и попытками рационализации питания этих пациентов.

При сравнении фактического потребления макро-нутриентов (белков, жиров и углеводов) и энергии с истинными потребностями пациентов в них показано, что во всех исследуемых группах больных истинный профиль питания пациентов носит нера-циональный характер (рис. 5), с избыточной кало-

рийностью среднесуточного рациона питания и избыточным потреблением макронутриентов. При этом наименее функциональный характер питания отмечен у пациентов первой группы (без АС), особенно относительно потребления энергии и жиров.

Наиболее функциональный характер питания выявлен у пациентов с осложненным течением АСБ.

При сравнительном анализе параметров биохимического анализа крови выявлены статистически значимые различия между группами. Также отмечено превышение целевых значений параметров во всех группах (табл. 8).

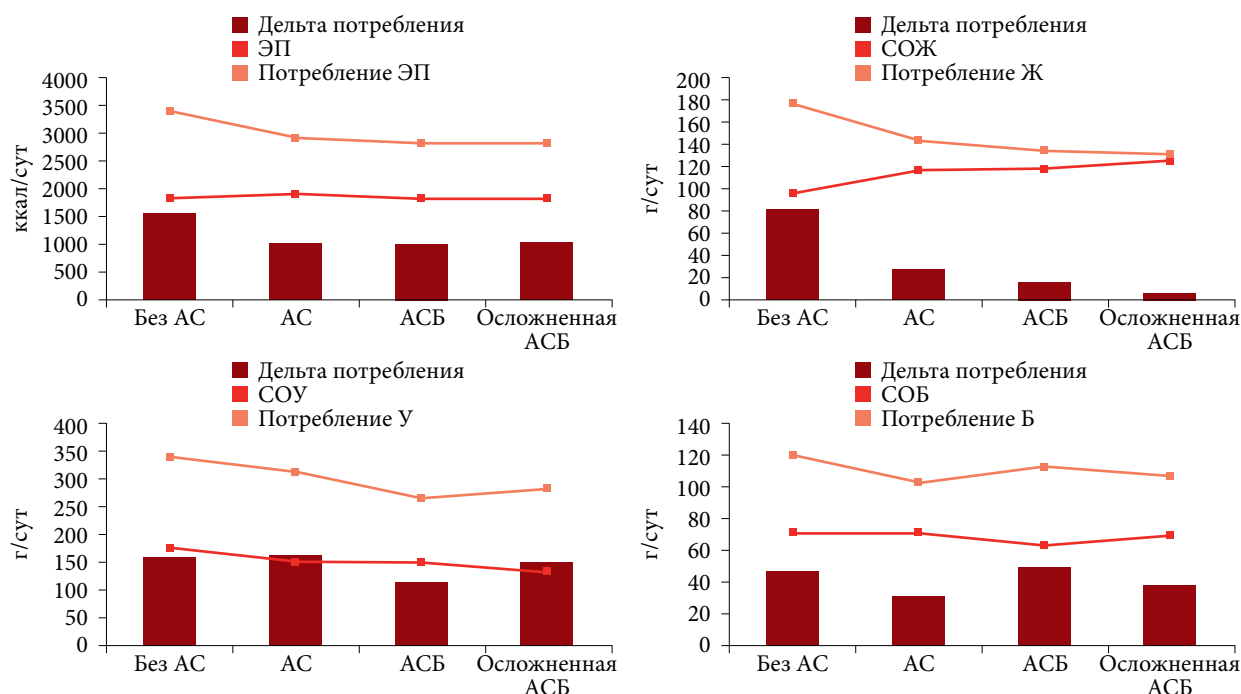


Рис. 5. Сравнение фактического потребления энергии и макронутриентов с истинными потребностями в них (дельта потребления)

Таблица 8. Сравнение групп по параметрам биохимического анализа крови, $M \pm SD$

Параметр	Без АС, n = 342	АС, n = 192	АСБ, n = 247	Осложненная АСБ, n = 113	p
ОХС, ммоль/л	5,95 ± 1,17	5,05 ± 1,18	5,86 ± 1,31	4,74 ± 1,23	< 0,0001
ТГ, ммоль/л	1,80 ± 0,96	1,52 ± 0,96	1,78 ± 0,93	1,84 ± 0,98	< 0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,25 ± 0,37	1,30 ± 0,40	1,33 ± 0,42	1,11 ± 0,32	< 0,0001
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,82 ± 0,44	0,69 ± 0,44	0,81 ± 0,43	0,83 ± 0,44	< 0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,89 ± 1,05	3,05 ± 0,94	3,72 ± 1,13	2,81 ± 1,09	< 0,0001
КА, ед	4,11 ± 1,46	3,12 ± 1,38	3,68 ± 1,45	3,52 ± 1,31	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,67 ± 1,05	5,84 ± 1,40	6,06 ± 1,61	6,52 ± 1,90	< 0,0001
АСТ, ЕД/дл	29,64 ± 21,77	28,43 ± 17,19	25,91 ± 16,72	27,08 ± 20,51	0,0127
АЛТ, ЕД/дл	36,70 ± 29,34	34,35 ± 26,65	28,87 ± 17,98	33,61 ± 31,57	0,0020
Общий билирубин, ммоль/л	15,52 ± 6,56	16,23 ± 8,18	16,35 ± 6,50	15,82 ± 8,35	0,1146
Креатинин, мкмоль/л	72,08 ± 16,09	67,03 ± 15,87	77,35 ± 22,03	74,29 ± 21,07	< 0,0001
Мочевина, ммоль/л	5,11 ± 1,76	4,46 ± 1,50	5,94 ± 2,02	5,80 ± 2,98	< 0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л	375,69 ± 100,52	372,00 ± 104,02	374,06 ± 100,41	389,11 ± 121,00	0,7762
Калий, ммоль/л	4,30 ± 0,32	4,30 ± 0,42	4,38 ± 0,41	4,48 ± 0,45	0,0032

Примечание. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

В частности, уровень ХС ЛНП у пациентов без АС составил в среднем $3,89 \pm 1,05$ ммоль/л, у пациентов с АС – $3,05 \pm 0,94$ ммоль/л, с АСБ – $3,72 \pm 1,13$ ммоль/л и у пациентов с осложненным течением АСБ – $2,81 \pm 1,09$ ммоль/л, что не соответствует необходимым целевым значениям для данных категорий больных – 3,0; 2,6; 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно.

Наглядно полученные данные параметров липидограммы представлены на рис. 6.

На рисунке 7 представлен сравнительный анализ прочих параметров биохимического анализа крови между группами. Обращает на себя внимание несколько более высокий уровень всех параметров у пациентов первой группы (без АС). Следует заметить, что представленные на данном рисунке параметры во всех группах больных в среднем находятся в пределах нормальных значений.

Заключение

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что пищевой статус пациентов с нарушением липидного обмена при разной степени выраженности

атеросклероза и атеросклеротической болезни имеет ряд отличий:

- существенно больший возраст пациентов с верифицированной атеросклеротической болезнью и ее осложненным течением;
- наличие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса и типом нарушения липидного обмена, в частности, существенно большее количество пациентов с атеросклеротической болезнью и ее осложненным течением в группах пациентов с ГЛП IIA и IIB типов;
- отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью атеросклеротического процесса, параметрами антропометрии и состава тела;
- существенное снижение скорости окисления углеводов и повышение скорости окисления жиров у пациентов с осложненным течением атеросклеротической болезни;
- избыточная калорийность суточного рациона питания с наибольшими значениями потребления макронутриентов в группе пациентов без атеросклероза и наибольшими значениями потребления холестерина и пищевых волокон у пациентов с осложненным течением атеросклеротической болезни;
- существенное превышение оптимума потребления насыщенных жиров, оптимальное и субоптимальное потребление суммы ПНЖК и ПНЖК омега-3; у пациентов без АС и с умеренно развитым АС (без клинических проявлений и осложнений) – превышение оптимума потребления ПНЖК омега-6;
- наименее функциональный характер питания (по дельте потребления энергии и макронутриентов) – у пациентов без АС, а наиболее функциональный характер питания – у пациентов с осложненным течением АСБ;
- отсутствие достижения целевых параметров липидограммы, несмотря на обязательную медикаментозную терапию, у пациентов с АСБ и при ее осложненном течении.

Таким образом, пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и разной степенью выраженности процессов атерогенеза имеют целый ряд характерных особенностей клинического, пищевого и метаболического статуса, что необходимо учитывать в тактике их лечения. ☺

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Благодарность. Автор благодарит за помощь в подготовке материала для статьи ведущего научного сотрудника ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», д.м.н., профессора Погожеву А.В.

Финансирование. Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

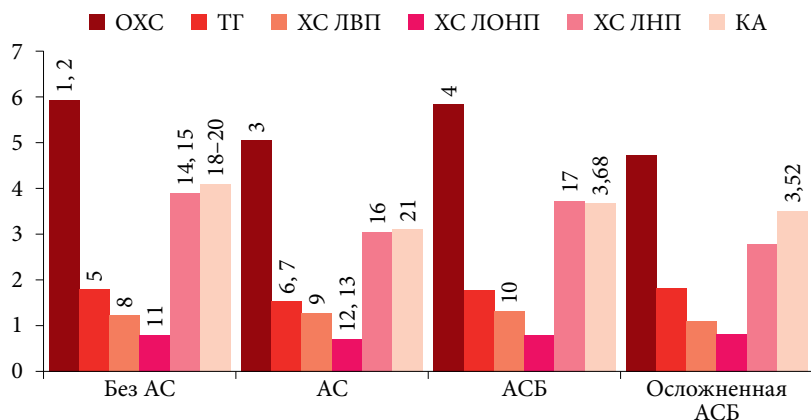


Рис. 6. Сравнительный анализ параметров липидограммы у исследуемых групп больных

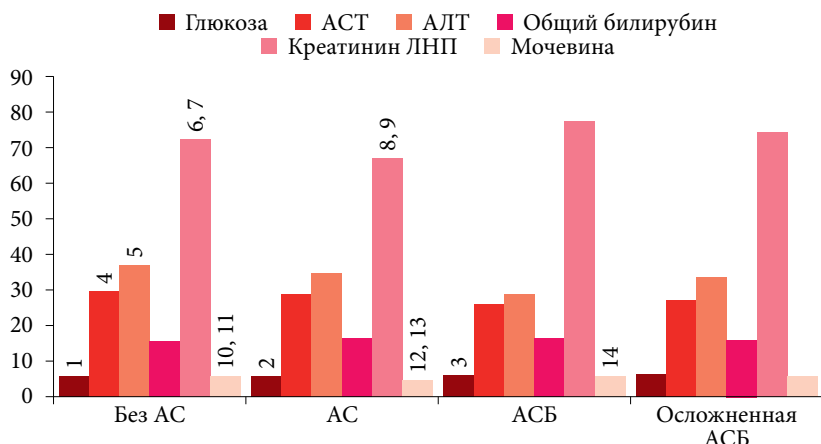


Рис. 7. Сравнительный анализ параметров биохимического анализа крови у исследуемых групп больных



Литература

1. Погожева А.В., Смирнова Е.А. К здоровью нации через многоуровневые образовательные программы для населения в области оптимального питания. Вопросы питания. 2020; 89 (4): 262–272.
2. Dalen J.-E., Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? Am. J. Med. 2014; 127 (5): 364–369.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020; 41 (1): 111–188.
4. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 72 (8): 914–926.
5. Hayley E.B., Carbone S., Lavie C.J. Dietary fats and chronic noncommunicable diseases. Nutrients. 2018; 10 (10): 1385.
6. Hu F.B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr. Opin. Lipidol. 2002; 13 (1): 3–9.
7. Newby P.K., Muller D., Tucker K.L. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80 (3): 759–770.
8. Pett K.D., Willett W.C., Vartiainen E., Katz D.L. The seven countries study. Eur. Heart J. 2017; 38 (42): 3119–3121.
9. Dehghan M., Mente A., Zhang X., et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017; 390 (10107): 2050–2062.
10. Li J.T., Kim S.-Ah., Shin S. Association between three low-carbohydrate diet scores and lipid metabolism among Chinese adults. Nutrients. 2020; 12: 1307.
11. Mozaffarian D., Wu J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 58 (20): 2047–2067.
12. Ricci C., Baumgartner J., Zec M., et al. Type of dietary fat intakes in relation to all-cause and cause-specific mortality in US adults: an iso-energetic substitution analysis from the American National Health and Nutrition Examination Survey linked to the US mortality registry. Br. J. Nutr. 2018; 119 (4): 456–463.
13. Schmidt E.B., Skou H.A., Christensen J.H., Dyerberg J. N-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. Public Health Nutr. 2000; 3 (1): 91–98.

Nutritional Status of Patients with Atherosclerotic Disease

S.A. Derbeneva, PhD

Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Contact person: Svetlana A. Derbeneva, sderbeneva@yandex.ru

Aim. To study the characteristics of the nutritional status of patients with dyslipidemia with varying degrees of severity of the atherosclerotic process (AP) and the severity of atherosclerotic disease (ASD).

Material and methods. A study of nutritional status was conducted at home through clinical and instrumental diagnostics in 956 patients with dyslipidemia, divided into four groups based on the severity of atherosclerosis.

Results. As a result of an extensive clinical and instrumental examination of 956 patients with diseases of the cardiovascular system, it was established: a significantly older age of patients with verified ASD and its complicated course; the presence of a direct relationship between the severity of the AP and the type of lipid metabolism disorder; lack of direct relationship between the severity of the AP, anthropometric parameters and body composition; a significant reduction in the rate of oxidation of carbohydrates (ROC) and an increase in the rate of oxidation of fats (ROF) in patients with complicated ASD, relative to patients of the other three groups; excess calorie content of the daily diet and macronutrient consumption, with the highest values in the group of patients without AS, and the highest values of cholesterol and dietary fiber consumption in patients with complicated ASD; significant excess of the optimum consumption of saturated fats, optimal and suboptimal consumption of the sum of polyunsaturated fatty acids (PUFA) and omega-3 PUFA. In patients without atherosclerosis (AS) and moderately developed AS (without clinical manifestations and complications) – excess of the optimum consumption of omega-6 PUFA; the least functional nature of nutrition is in patients without AS, and the most functional nature of nutrition is in patients with complicated course of ASD; failure to achieve target lipid profile parameters despite mandatory drug therapy in patients with ASD and its complicated course.

Conclusion. Patients with diseases of the cardiovascular system and with varying degrees of severity of atherogenesis processes have a number of characteristic features of their clinical, nutritional and metabolic status, which must be taken into account in their treatment tactics.

Keywords: nutritional status, dyslipidemia, atherosclerosis, metabolic status, nutrition



¹ Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
имени С.П. Боткина

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

Церебральный атеросклероз и инсульт: возможности профилактики и лечения

А.С. Литвиненко¹, О.С. Левин, д.м.н., проф.^{1, 2}, А.Г. Комарова, к.м.н.¹,
Е.Е. Васенина, д.м.н., доц.², С.А. Близнюк, к.м.н.¹, Ю.В. Карабач¹,
Н.М. Кривошеева, к.м.н.¹, Э.И. Якупова¹, А.А. Шаваров¹,
Н.Л. Ляхова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Алиса Сергеевна Литвиненко, alisalitvinenko@mail.ru

Для цитирования: Литвиненко А.С., Левин О.С., Комарова А.Г. и др. Церебральный атеросклероз и инсульт: возможности профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-22-28

Цель. Проанализировать данные современной научной литературы о методах лечения церебрального атеросклероза и профилактики ишемического инсульта.

Основные положения. Церебральный атеросклероз – прогрессирующий патологический процесс, вызывающий стеноз сосудов головного мозга преимущественно среднего и крупного калибра и, как следствие, недостаточность кровоснабжения головного мозга. Церебральный атеросклероз лежит в основе большого числа случаев инсульта, в основном атеротромботического происхождения. К основным факторам риска относятся артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, снижение физической активности и другие. Лечение церебрального атеросклероза основано, прежде всего, на коррекции факторов риска, что позволяет снизить частоту инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Основными методами лечения церебрального атеросклероза и профилактики ишемического инсульта являются гиполипидемическая и антитромботическая терапия, а также хирургические вмешательства на каротидных сосудах. Первичная профилактика инсульта может с одинаковой эффективностью осуществляться как при помощи медикаментозной терапии, так и путем ангиохирургических вмешательств. При этом хирургическое вмешательство на более ранних стадиях, во время острейшей и острой стадии инсульта, при соблюдении ряда условий может быть более эффективно, чем отсроченное проведение.

Заключение. Необходим комплексный подход к лечению церебрального атеросклероза и профилактике ишемического инсульта, включающий здоровый образ жизни, коррекцию традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, применение статинов, антитромботических средств. Существенную роль в профилактике инсульта играет своевременное выявление и коррекция аффективных расстройств (тревоги и депрессии) с учетом их негативного влияния на течение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее изучение этой проблемы связано с поиском новых методик визуализации сосудов и атеросклеротической бляшки, с разработкой индивидуальных подходов к лечению и поиску новых препаратов, уменьшающих прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, инсульт, когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные расстройства, статины, ЛНП

Введение

Церебральный атеросклероз (ЦА) – прогрессирующий патологический процесс, вызывающий атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга с формированием атеросклеротических бляшек, что

приводит к недостаточности кровоснабжения головного мозга. Оценить точную распространенность церебрального атеросклероза сложно, потому что долгие годы болезнь протекает бессимптомно. В среднем частота ЦА в популяции колеблется от 4,2 до 12,5% [1].



Распространенность церебральных атеросклеротических бляшек и церебрального стеноза у пациентов с ишемическим инсультом значительно выше и составляет 43,2 и 62,2% соответственно [2], причем выраженность ЦА связана с высокой летальностью при инсульте и определяет риск рецидивов [3]. Годовая частота повторных ишемических эпизодов у пациентов с ЦА колеблется от 10 до 50%, а ежегодные показатели смертности достигают 12,4% [4, 5].

Основной целью лечения у пациентов с симптомным атеросклерозом артерий является предотвращение повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в первую очередь благодаря контролю факторов риска: поддержанию целевых значений артериального давления (АД) с помощью постоянного приема гипотензивной терапии, контролю уровня дислипидемии, нормализации массы тела, увеличению физической активности, поддержанию нормогликемии, отказу от курения [6]. Для профилактики первичного или повторного инсульта обычно используют препараты, влияющие на свертывающую систему крови: пероральные антикоагулянты, такие как варфарин, дабигатран, апиксабан и ривароксабан, и антитромбоцитарные препараты – аспирин, клопидогрел.

Препараты, влияющие на свертывающую систему крови

Антитромботическая терапия является ведущей в профилактике повторных сосудистых событий и рекомендована к назначению всем пациентам, перенесшим инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При кардиоэмболическом подтипе инсульта ключевую роль играет антикоагулянтная терапия, а при некардиоэмболическом (атеротромботическом, лакунарном, инсульте неустановленной этиологии) – в первую очередь необходимо назначение антиагрегантной терапии.

Антиагреганты

К основным антиагрегантам, применяемым в клинической практике, относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамол, тиклопидин, а также препараты нового поколения, такие как цилостазол, трифлузал и терутробан.

АСК является наиболее широко используемым препаратом для профилактики повторных инсультов, а ее эффективность как средства вторичной профилактики подтверждена в нескольких крупных метаанализах [7]. Механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием ферментом циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего снижается образование тромбоксана А₂ – мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Применение АСК еще в остром периоде инсульта снижает смертность таких пациентов, способствует уменьшению неврологического дефицита в течение первых 30 дней от начала инсульта, а также может уменьшать риск венозных тромбоэмболических осложнений. В настоящее время в остром периоде

инсульта рекомендовано назначение АСК в дозе 160–325 мг в первые 48 часов от начала инсульта, в последующем с целью снижения риска геморрагических осложнений дозировка должна быть уменьшена до 75–100 мг в сутки [7].

Клопидогрел, производное тиенопиридина, необратимо блокирует поверхностный рецептор P2Y₁₂ тромбоцитов и таким образом ограничивает агрегацию тромбоцитов, индуцируемую аденозиндифосфатом. По данным исследования монотерапии клопидогрелом в сравнении с аспирином для вторичной профилактики инсульта у пациентов с наличием атеросклеротического поражения, показано, что клопидогрел превосходит аспирин в снижении повторных ишемических событий, включая инсульт, инфаркт миокарда и сосудистую смерть, при этом риски геморрагических осложнений у двух препаратов оказались сопоставимы [8]. Взрослым пациентам с некардиоэмболическим инсультом и ТИА рекомендовано назначение клопидогрела в дозе 75 мг в сутки для снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий.

Дипиридамол – производное пиримидопиридина, механизм его действия обусловлен повышением содержания циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах за счет ингибирования фосфодиэстеразы, а также блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма агрегации тромбоцитов. В настоящее время применяется дипиридамол медленного высвобождения в дозе 400 мг в сутки. Однако эффективность монотерапии дипиридамолом сопоставима с монотерапией АСК, при этом риск геморрагических осложнений выше, что ограничивает возможность его широкого применения.

Тиклопидин, как и клопидогрел, является тиенопиридином. Механизм его действия связан с необратимой блокадой P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, что приводит к подавлению агрегации тромбоцитов. Тиклопидин в профилактических целях назначают в дозе 250 мг два раза в сутки. Однако тиклопидин обладает рядом побочных эффектов, таких как развитие выраженной нейтропении, анемии, тромбоцитопении, что ограничивает применение данного препарата несмотря на то, что его эффективность в профилактике ишемического инсульта выше, чем у АСК [9].

Больным с малым ишемическим инсультом (не более трех баллов по шкале National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) или ТИА высокого риска (более трех баллов по шкале ABCD₂) рекомендовано раннее назначение двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом в дозе 75 мг и АСК в дозе 100 мг не менее 21 дня (но не более 90 дней) от развития инсульта для ранней профилактики развития повторных ишемических событий, с последующим переходом на монотерапию аспирином или клопидогрелом. Двойная антиагрегантная терапия у данных пациентов должна быть назначена в течение 24 часов после эпизода ишемического инсульта с целью профилактики возникновения повторного сосудистого события в последующие 90 дней [10].



Антикоагулянты

Антикоагулянтная терапия широко применяется для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Наиболее широкое применение получили варфарин и пероральные антикоагулянты прямого действия, такие как ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

Варфарин выполняет антикоагулянтную роль, блокируя витамин К₁. Терапия варфарином связана с большим количеством побочных эффектов, имеет целый ряд ограничений в связи с необходимостью постоянного поддержания его концентрации в крови и контроля международного нормализованного отношения, что ограничивает возможность его широкого применения в клинической практике. Так, несмотря на первичные рекомендации, пациентам с симптоматическим внутричерепным артериальным стенозом в настоящее время рекомендуют принимать аспирин в связи с отсутствием данных о преимуществах варфарина по сравнению с АСК. Применение варфарина с целью профилактики кардиоэмболического инсульта в настоящее время также ограничено: он используется в основном у лиц с механическим клапаном сердца, а также при стенозе митрального клапана. Еще одним показанием для назначения варфарина является профилактика инсультов у больных с антифосфолипидным синдромом – частой причиной возникновения инсульта у пациентов молодого возраста. В других случаях предпочтение отдается пероральным антикоагулянтам прямого действия.

Механизм действия прямых пероральных антикоагулянтов, таких как апиксабан, ривароксабан и дабигатран, заключается в ингибировании активных центров факторов свертывания крови (F IIa (тромбин) или F Xa), что приводит к нарушению каскада реакций системы свертывания и развитию состояния гипокоагуляции. По сравнению с варфарином данные препараты имеют ряд преимуществ: они не требуют постоянного лабораторного контроля, соблюдения диеты, имеют ограниченное число лекарственных взаимодействий, а также в меньшей степени вызывают геморрагические осложнения. Учитывая вышесказанное, препараты данной группы широко применяют с целью профилактики кардиоэмболических инсультов [9].

Ривароксабан среди трех ключевых препаратов из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) обладает рядом преимуществ. Во-первых, однократный прием препарата способствует улучшению комплаенса пациента и усилению приверженности к терапии. Было показано, что прерывание терапии ПОАК у пациента с ФП в 4,5 раза увеличивает риск развития неблагоприятных сосудистых событий, что, конечно, требует обязательного учета удобства применения [11]. Во-вторых, свойства именно ривароксабана наиболее изучены у пациентов пожилого и старческого возраста, что важно, потому что инсульт является состоянием, зависимым от возраста [12]. В-третьих, ривароксабан меньше влияет на функцию почек, поэтому его можно назначать па-

циентам с хронической болезнью почек, что также выгодно отличает его от других препаратов, так как инсульт чаще всего развивается у пациентов с множественной патологией.

Преимущество ривароксабана было показано в исследовании REAFFIRM, где изучалась эффективность и безопасность трех ПОАК в сравнении с варфарином во вторичной профилактике инсульта или системных эмболий у пациентов с ФП. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ишемического инсульта и внутричерепного кровотечения. Только при приеме ривароксабана, согласно полученным данным, подтверждено снижение риска повторного инсульта и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП [13].

Сроки для начала антикоагулянтной терапии после перенесенного инсульта при ФП зависят от тяжести нарушения мозгового кровообращения. Степень тяжести инсульта определяют по шкале NIHSS. При ОНМК на фоне ФП, согласно закону Динера, назначение антикоагулянтов рекомендуется: при ТИА – через день после события при исключении геморрагической трансформации по данным компьютерной томографии; при легком инсульте (по шкале NIHSS < 8 баллов) – с третьего дня; при среднем инсульте (по шкале NIHSS 8–15 баллов) – с шестого дня; при тяжелом инсульте (по шкале NIHSS > 16 баллов) – с 12-го дня [14].

Контроль дислипидемии

Управление дислипидемией в рамках профилактики повторных ишемических инсультов обеспечивается за счет коррекции образа жизни, пищевых привычек с уменьшением потребления животных жиров, а также назначения медикаментозной терапии. К гиплипидемическим препаратам относят статины, эзетимиб, фибраты, никотиновую кислоту, ингибиторы PCSK9 и инклисиран.

Статины – наиболее часто применяемая в клинической практике и наиболее эффективная группа гиплипидемических средств. Эти препараты за счет ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы уменьшают синтез холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в печени. Помимо снижения уровня холестерина данные препараты уменьшают воспалительные процессы в стенках сосудов, предотвращают тромбообразование и улучшают функции эндотелия сосудов [15]. Среди побочных эффектов статинов в первую очередь надо отметить их гепатотоксичность, точный механизм которой до конца не ясен. Гепатотоксическое действие проявляется в первую очередь повышением аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Повышение печеночных ферментов выше трех норм служит показанием для замены статина на другой препарат этой же группы или отмены применения статинов, а поражение печени различной этиологии являются ограничением для назначения данной группы препаратов. Еще один побочный эффект применения статинов – рабдомиолиз, который можно заподозрить



при значительном повышении уровня креатинфосфокиназы, данное осложнение также служит показанием для отмены терапии статинами [16].

Всем пациентам с ишемическим инсультом рекомендовано назначение препаратов из группы статинов в максимально переносимых дозах с достижением целевого уровня холестерина (ХС) ЛНП $< 1,4$ ммоль/л или по крайней мере со снижением уровня ХС ЛНП на 50 и более процентов по сравнению с исходным значением с целью уменьшения прогрессирования атеросклеротического повреждения сосудов и снижения риска повторного инсульта [9].

Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике – эзетимиб – препятствует всасыванию холестерина в клетках тонкого кишечника, что приводит к уменьшению его накопления в печени и усилению выведения холестерина из крови.

Фибраты – производные фиброевой кислоты, один из первых классов препаратов, используемых для лечения гиперхолестеринемии. Механизм действия фибратов связывают с их влиянием на особый подкласс ядерных рецепторов, что ведет к их пролиферации пероксисом, в результате чего процессы в ядре клетки, регулирующие метаболизм липопротеидов, становятся более интенсивными, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза холестерина, ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Также длительный прием фибратов ведет к повышению содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в крови. Лечение фибратами обеспечивает снижение уровня триглицеридов крови на 20–50% и повышение концентрации ЛВП на 10–20% от исходного уровня. Основным побочным эффектом фибратов, ограничивающим их применение, является повышение литогенности желчи и повышение риска желчнокаменной болезни. Фибраты в основном применяются при изолированной гипертриглицеридемии, так как по способности снижать общий холестерин и ЛНП препараты данной группы значительно уступают статинам [17].

Механизм действия никотиновой кислоты заключается в угнетении синтеза ЛОНП в печени, а также в уменьшении высвобождения из адипоцитов свободных жирных кислот, в результате чего происходит уменьшение образования ЛНП. Наиболее выраженное влияние никотиновая кислота оказывает на содержание триглицеридов. Данный препарат также способен повышать уровень ЛВП. Ограничением для назначения никотиновой кислоты является ее выраженный сосудорасширяющий эффект, сопровождающийся гиперемией лица, головными болями, кожным зудом, тахикардией, гипотензией.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (иPCSK9) представляют собой моноклональные антитела, к ним относятся эволюкумаб и алирокумаб. иPCSK9 связываются и ингибируют PCSK9, синтез которой осуществляется преимущественно гепатоцитами. В норме ЛНП связывается с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцита, опосредуя эндоцитоз ЛНП внутри клетки.

PCSK9 воздействует на рецептор ЛНП, способствуя его деградации. В результате уменьшения количества рецепторов повышается содержание ЛНП в плазме крови. За счет ингибирования PCSK9 увеличивается количество рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что в свою очередь ведет к повышению транспорта ЛНП в клетки печени. Добавление препаратов данного класса к терапии статинами способно достоверно снизить риски возникновения инсульта у больных с церебральным атеросклерозом, а также ассоциировано со снижением смертности. Основным ограничением для назначения препаратов этой группы является их высокая стоимость [18].

Инклизирин представляет собой малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК), которая предотвращает синтез PCSK9 в гепатоцитах, что приводит к повышению количества рецепторов ХС ЛНП на мембране гепатоцитов, в результате чего усиливается захват ЛНП и снижение их уровня в плазме крови. Учитывая высокую стоимость данного препарата, он назначается лицам с семейной гиперлипидемией, а также пациентам, у которых применение максимально переносимых доз других гиполипидемических средств или их комбинации не позволяет достичь целевых значений ЛНП [19].

При неэффективности монотерапии применяется комбинация гиполипидемических препаратов разных групп. Обнаружено, что комбинация невысоких дозировок лекарственных средств разных групп переносится лучше и реже сопровождается развитием побочных эффектов, чем высокие дозы препарата при монотерапии. Чаще всего применяется комбинация статинов со средствами другой группы [20]. Гиполипидемические препараты должны назначаться всем пациентам, вне зависимости от подтипа инсульта.

Атеросклеротический стеноз интракраниальных артерий уже давно лечат хирургическим путем. В настоящее время применяют эндоваскулярные вмешательства с использованием баллонной ангиопластики и установкой саморасправляющихся стентов. Такой вид хирургического лечения может своевременно восстановить кровоток, поэтому тромбэктомия с использованием стентов-ретриверов рекомендуется в качестве стандарта лечения острых ишемических инсультов с проксимальной окклюзией крупных сосудов. Однако данное оперативное вмешательство применяется только у небольшого количества пациентов с ишемическим инсультом, подходящих под определенные критерии. Учитывая высокие риски и узкие показания для подобных манипуляций, пациентам с асимптомным атеросклерозом интракраниальных и экстракраниальных артерий целесообразно провести первичную профилактику церебральной ишемии на основе выявленных факторов риска [21]. Каротидная эндартерэктомия (КЭА) рекомендована всем больным с симптомными стенозами сонных артерий более 50%. При этом рекомендовано как можно более раннее проведение операции, оптимально в течение первых двух недель с момента возникновения



сосудистого события (ТИА или ишемического инсульта в бассейне стенозированной артерии), а не отсроченное ее проведение. У бессимптомных пациентов КЭА рекомендована при наличии стеноза от 70 до 99%, при этом отбор пациентов должен осуществляться с учетом коморбидных заболеваний, оценки предполагаемой продолжительности жизни. Для лиц старше 60 лет КЭА является более эффективным методом профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения, чем консервативная терапия [22, 23]. Учитывая высокий риск летальности и периоперационных осложнений, с целью первичной профилактики предпочтение отдают медикаментозной терапии, в то время как для вторичной профилактики повторных ишемических событий более целесообразно раннее хирургическое вмешательство. Хирургическое лечение в раннем периоде не улучшает исходов инсульта, а является методом профилактики возникновения повторных ишемических событий.

Коррекция тревоги как стратегия лечения атеросклероза и профилактики инсульта

Тревожные расстройства – крайне распространенная проблема в современном мире. Доказано, что наличие тревоги увеличивает риски практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. Но верно и обратное: наличие самой сердечно-сосудистой патологии связано с многократными рисками увеличения расстройств тревожного спектра, особенно в том случае, если пациент перенес какое-то острое сердечно-сосудистое событие. Страх повторения, переживания по поводу более негативного исхода, риск смерти неизбежно приводит к тревоге за свое здоровье и дальнейшую жизнь. С одной стороны, это абсолютно закономерное и естественное явление, а с другой, грань между физиологической и патологической тревогой зачастую бывает очень размытой. При этом четко показано, что тревога на 26% увеличивает возможность повторных кардиоваскулярных событий и на 48% – смертность от них, что делает ее одним из ключевых модифицируемых факторов риска [24]. Негативное влияние тревоги связано с ее эволюционной ролью. По сути, тревога – это субъективное ощущение возможной опасности, главная задача которого подготовить организм к возможной встрече с угрозой. Поэтому в рамках стрессового ответа происходит выброс адреналина, активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, подкорковых структур, что обеспечивает мобилизацию всех ресурсов организма и формирует готовность к противостоянию (по типу реакции «дерись или убегай»). При симпатикотонии повышается АД, учащается пульс, происходит вазоконстрикция, направленная на централизацию кровообращения, повышение мышечного тонуса, выброс инсулина и приток глюкозы для обеспечения метаболических потребностей. Превентивно при выбросе адреналина срабатывает и активация провоспалительного ответа, что, по всей видимости, определяется риском возможного повреждения организма в условиях физической опасности. Так или

иначе, в рамках активации симпатического отдела вегетативной нервной системы происходит выброс провоспалительных цитокинов, так как все клетки иммунной системы имеют симпатическую иннервацию. Если данный каскад физиологических изменений в рамках стрессового ответа происходит однократно в ответ на реальную угрозу, он адаптивен и помогает выживанию. Но в условиях тревоги формируется стойкая симпатикотония, человек практически не выходит из стрессового каскада, что в итоге приводит к тому, что физиологический защитный механизм становится дезадаптивным и может способствовать развитию целого ряда кардиологических и метаболически ассоциированных расстройств [25, 26].

Это особенно четко можно проследить на примере артериальной гипертензии. Пациент с избыточной тревожностью, который после утреннего измерения давления начинает переживать по поводу повышенных показателей, из-за чего дополнительно увеличивается давление в рамках стрессового ответа, бесконтрольно принимает препараты, пытаясь снизить повышенные цифры, переживает еще больше по поводу того, что АД никак не снижается, несмотря на прием гипотензивных лекарственных средств, переживает еще больше, еще больше активизирует симпатическую нервную систему, что приводит к дополнительному симптоматическому повышению АД, и в итоге все заканчивается вызовом машины скорой помощи и госпитализацией. Очень опасна сопутствующая тревога у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Во-первых, гипервентиляционные кризы, ощущение нехватки воздуха в рамках тревожной реакции могут имитировать приступы ИБС. А во-вторых, стрессовая реакция в рамках симпатикотонии может вызывать вазоконстрикцию, тем самым провоцируя ишемические эпизоды и значительно увеличивая риски развития инфаркта миокарда и острых кардиоваскулярных событий. Увеличение частоты сердечных сокращений, естественно, может вызвать срыв ритма и способствовать провокации ФП с повышением вероятности развития ОНМК. Интересно, что тревожные расстройства связаны с более быстрым прогрессированием атеросклероза, что, по всей видимости, определяется системной воспалительной реакцией [27].

Таким образом, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на каждом приеме рекомендуется проводить оценку аффективных расстройств с подбором терапии в случае необходимости. Чтобы упростить задачу для выявления клинически значимой тревоги и депрессии, можно использовать современные приложения типа NEURO SCANNER, в которых представлены все современные шкалы и опросники для оценки эмоциональных расстройств.

В случае выявления клинически значимой тревоги при лечении пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано добавлять противотревожные средства из группы анксиолитиков. Причем выбор анксиолитика будет определяться механизмом действия: препарат



должен обладать не столько седативным эффектом, сколько возможностью непосредственно действовать на механизмы развития стрессового ответа и подавлять сопутствующую этому симпатическую активацию. Рекомендовано использовать только хорошо изученные препараты, не обладающие кардиотоксичностью.

Средством выбора в этом случае служит препарат тофизопам, предположительно влияющий на ГАМК-нейротрансмиссию и имеющий механизм действия, схожий с классическими бензодиазепинами, что обеспечивает хороший контроль за вегетативными симптомами, но при этом с селективным действием, что обеспечивает ему хороший профиль безопасности и переносимости [28].

Показано, что добавление к терапии тофизопам (Грандаксина) позволяет эффективнее достигать целевых цифр АД, снижать длительность и частоту ишемии у пациентов с ИБС, лучше контролировать эпизоды аритмии, что обосновывает его применение как адъювантного препарата в профилактике инсульта и других кардиоваскулярных событий [29–32].

Заключение

Таким образом, церебральный атеросклероз – системное прогрессирующее мультифокальное заболевание, преимущественно поражающее крупные и средние артерии и являющееся одной из основных причин ишемического инсульта и ТИА. Многочисленные механизмы, лежащие в основе атеросклероза и вовлеченные в его развитие и прогрессирование, в том числе метаболические нарушения (эндотелиальная дисфункция, нейровоспаление, окислительный стресс, клеточный апоптоз), требуют комплексного подхода, который должен включать здоровый образ жизни, коррекцию традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, применение статинов, антитромботических средств, а также обязательный контроль аффективного статуса пациента. Дальнейший прогресс в изучении проблемы церебрального атеросклероза связан с поиском новых методик визуализации сосудов и атеросклеротической бляшки, а также с разработкой индивидуальных подходов к лечению и новых препаратов, уменьшающих прогрессирование заболевания. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ritz K., Denswil N.P., Stam O.S., et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation*. 2014; 130 (16): 1407–1414.
2. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Щекочихин Д.Ю. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий – современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 95–100.
3. Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F., et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2008; 39 (4): 1142–1147.
4. Mazighi M., Tanasescu R., Ducrocq X., et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1187–1191.
5. Komotar R.J., Wilson D.A., Mocco J., et al. Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review. *Neurosurgery*. 2006; 58 (4): 595–601.
6. Парфенов В.А. Лечение инсульта. *РМЖ*. 2000; 10: 426.
7. Воробьева Н.М. Анти тромботическая терапия у пациентов, перенесших ишемический инсульт: место ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. *РМЖ*. 2015; 23 (5): 268–272.
8. Belletini E., De Luca L. Antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and prior stroke. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (9): 1923.
9. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1 (дата обращения 10.11.25).
10. Chimowitz M.I., Lynn M.J., Howlett-Smith H., et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352 (13): 1305–1316.
11. Ozaki A.F., Choi A.S., Le Q.T., et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2020; 13 (3): e005969.
12. Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16 (1): 10–18.
13. Coleman C.I., Peacock W.F., Bunz T.J., Alberts M.J. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2142–2149.
14. Werring D.J., Dehbi H.M., Ahmed N., et al. Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024; 404 (10464): 1731–1741.
15. Лякишев А.А. Терапия статинами: точка зрения клинического фармаколога. *РМЖ*. 2001; 9 (1): 48–50.
16. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Профилактика инсульта – новая область применения статинов. *РМЖ*. 2002; 10 (1): 16–20.
17. Kim N.H., Kim S.G. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab. J*. 2020; 44 (2): 213–221.
18. Маляревская О.В., Намитоков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022; 3 (2): 32–40.



19. Сумароков А.Б. Инклисиран – липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал. Кардиологический вестник. 2022; 17 (4): 32–37.
20. Семенов А.В., Кукес В.Г. Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога. РМЖ. 2006; 14 (27): 34–38.
21. Derdeyn C.P., Chimowitz M.I., Lynn M.J., et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. Lancet. 2014; 383 (9914): 333–341.
22. Ballotta E., Da Giau G., Ermani M., et al. Early and long-term outcomes of carotid endarterectomy in the very elderly: an 18-year single-center study. J. Vasc. Surg. 2009; 50 (3): 518–525.
23. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Кравченко А.А., Пивень А.В. Эффективность каротидной эндартерэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт. Анналы хирургии. 2012; 1: 42–47.
24. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. Am. J. Hypertens. 2015; 28 (11): 1295–1302.
25. Tully P.J., Harrison N.J., Cheung P., Cosh S. Anxiety and cardiovascular disease risk: a review. Curr. Cardiol. Rep. 2016; 18 (12): 120.
26. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии. Медицинский совет. 2023; 17 (10): 89–96.
27. Васенина Е.Е. Стресс, тревога и когнитивные расстройства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (7): 38–46.
28. Kokoszka A.A. Comparison of the anxiolytic properties of tofisopam and diazepam: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled pilot study. Pharmaceuticals (Basel). 2024; 17 (1): 140.
29. Стаценко М.Е., Говоруха О.А. Влияние Грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Южно-Российский Медицинский журнал. 2003; 5–6: 13–21.
30. Сухотина Н.В., Слуцкая Н.П., Кулагина С.В. и др. Грандаксин в коррекции экстрасистолии у больных ИБС с нейроциркуляторной дистонией. Здравоохранение Дальнего Востока. 2004; 2 (3): 11–13.
31. Скворцов Г.Ю., Головачева Т.В. Эффективность тофизопама (Грандаксина) в лечении ИБС: клинико-инструментальное подтверждение. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 1: 52–55.
32. Пасечников В.Д., Глухова Т.В., Уманская И.Ю., Септа И.Г. Коррекция психосоматических расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде. Южно-Российский медицинский журнал. 2002; 3: 26–32.

Cerebral Atherosclerosis and Stroke: Modern Approach of Prevention and Treatment

A.S. Litvinenko¹, O.S. Levin, PhD, Prof.^{1,2}, A.G. Komarova, PhD¹, E.E. Vasenina, PhD, Ass. Prof.², S.A. Bliznyuk, PhD¹, Yu.V. Karabach¹, N.M. Krivosheeva, PhD¹, E.I. Yakupova¹, A.A. Shavarov¹, N.L. Lyakhova, PhD¹

¹ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Contact person: Alisa S. Litvinenko, alisalitvinenko@mail.ru

Aim. Analyze contemporary scientific literature on the methods of treating cerebral atherosclerosis and preventing ischemic stroke.

Key points. Cerebral atherosclerosis is a progressive pathological process that causes stenosis of the cerebral vessels, mainly of medium and large caliber, and, as a result, insufficiency of blood supply to the brain. Cerebral atherosclerosis is the basis of a large number of stroke cases, mainly of atherothrombotic origin. The main risk factors include arterial hypertension, smoking, dyslipidemia, decreased physical activity, and others. Treatment of cerebral atherosclerosis is based, first of all, on the correction of risk factors, which makes it possible to reduce the incidence of stroke, both within the framework of primary and secondary prevention. The main methods of treating cerebral atherosclerosis and preventing ischemic stroke are lipid-lowering and antithrombotic therapy, as well as surgical interventions on carotid vessels. Primary prevention of stroke can be carried out with equal effectiveness both with the help of drug therapy and by angiosurgical interventions. At the same time, surgical interventions at earlier stages, during the most acute and acute stages of stroke, under a number of conditions, can be more effective than delayed performance for secondary prevention of stroke.

Conclusion. A comprehensive approach is necessary for the treatment of cerebral atherosclerosis and the prevention of ischemic stroke, which includes a healthy lifestyle, correction of traditional risk factors for cardiovascular diseases, the use of statins, and antithrombotic agents. Further study of this issue is related to the search for new methods of visualizing blood vessels and atherosclerotic plaques, as well as the development of individualized treatment approaches and new medications that reduce disease progression.

Keywords: atherosclerosis, cerebral atherosclerosis, chronic vascular encephalopathy, stroke, cognitive impairment, vascular cognitive disorders, statins, LDL

КСИЛТЕСС®

Ривароксабан Европейского качества
по доступной цене¹ от компании Эгис



Все стадии производства
на заводе в Будапеште
по стандартам GMP^{2,3}



Европейская
субстанция²



Исследование
биоэквивалентности
в России и Канаде⁴



Большие
№98
упаковки



Реклама

1. <https://apteka.ru/product/ksilless-10-mg-28-sht-tabletki-pokrytye-plenochnoj-obolochkoj-6756e0561920a285d1eb7412/?q=%D0%9A%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%82%D0%B5%D1%81%D1%81> [дата обращения: 25.02.2025]. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Листок-вкладыш по препарату Ксилтесс от 20.02.2024 ЛП-№(004676)-(РГ-RU) от 20.02.2024. 4. Данные регистрационного досье препарата Ксилтесс®. 20000015373-20.12.24 ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13. Телефон: +7 (495) 363-39-66. moscow@egis.ru, www.ru.egis.health

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



2000001563588-18.03.2025

¹ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Скандинавский центр
здоровья, Москва

³ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
Москва

Телмисартан и его фиксированные комбинации в современной стратегии лечения артериальной гипертензии

А.И. Кочетков, к.м.н., доц.¹, В.А. Бонадыкова^{1,2}, С.В. Литвинова, к.м.н.¹,
Ю.С. Морякова^{1,2}, Н.Е. Гаврилова, д.м.н.^{1,2}, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Кочетков Алексей Иванович, ak_info@list.ru

Для цитирования: Кочетков А.И., Бонадыкова В.А., Литвинова С.В. и др. Телмисартан и его фиксированные комбинации в современной стратегии лечения артериальной гипертензии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-30-40

Цель. Представить данные современной научной литературы об использовании телмисартана и его фиксированных комбинаций в антигипертензивной терапии.

Основные положения. Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, определяя необходимость в эффективных и безопасных стратегиях длительного контроля артериального давления (АД). В этом контексте блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартан занимает центральное место благодаря уникальному сочетанию антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств. Телмисартан характеризуется наиболее продолжительным периодом полувыведения в классе БРА, обеспечивая стабильный 24-часовой контроль АД с особым акцентом на критически важный утренний период. Подчеркиваются его плейотропные эффекты, включая метаболические преимущества, связанные с агонизмом к рецепторам-γ, активируемым пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR-γ). При этом в различных исследованиях продемонстрировано превосходство фиксированных комбинаций телмисартана с амлодипином и гидрохлоротиазидом (ГХТ) над монотерапией как по антигипертензивной эффективности, так и по профилю безопасности, включая снижение частоты периферических отеков. Следует отметить, что обе фиксированные комбинации нередко могут применяться в схожих клинических ситуациях. Вместе с тем особым преимуществом фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина является сверхдлительный антигипертензивный эффект, позволяющий не только достигать целевого диапазона АД и удерживать его, но и эффективно снижать и контролировать повышенную вариабельность АД на протяжении всего времени суток. С другой стороны, фиксированная комбинация телмисартана и ГХТ также находит применение в широком спектре клинических ситуаций, однако особое значение приобретает при задержке жидкости в организме пациента и так называемых объем-зависимых механизмах повышения АД с формированием солечувствительной АГ.

Заключение. Интеграция доказанных фармакокинетических и клинических преимуществ делает телмисартан и его фиксированные комбинации оптимальным выбором для современных стратегий антигипертензивной терапии, особенно у пациентов с высоким кардиометаболическим риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, телмисартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, фиксированные комбинации

Введение

Повышенное артериальное давление (АД) остается одной из центральных проблем в кардиологической практике [1], и его медико-социальная значимость определяется не только широкой распространенностью, но и ключевой ролью в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 30 до 45% взрослого населения в мире имеют диагноз артериальной гипертензии (АГ), а в возрастной группе старше 60 лет этот показатель достигает 60% и более [2]. Данные исследования Global Burden of Disease подтверждают, что высокое АД является главным модифицируемым фактором риска, ежегодно приводящим к 10,4 млн смертей по всему миру, что актуализирует поиск более эффективных методов контроля этого состояния [3].

Ключевым звеном патогенеза АГ признана гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), определяющая центральную роль фармакологической блокады РААС в современной антигипертензивной терапии [1]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), занимают основное место в терапевтической стратегии контроля АД [1]. В отношении снижения кардиоваскулярных рисков сартаны демонстрируют сопоставимую с иАПФ эффективность [4, 5]. Вместе с тем терапевтический профиль БРА характеризуется лучшей переносимостью, что является прямым следствием селективности их фармакологического действия [6]. В частности, в отличие от иАПФ, которые опосредованно влияют на различные медиаторные системы, сартаны целенаправленно блокируют рецепторы ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторы), не нарушая метаболизм брадикинина [6]. Именно этим механизмом обусловлена крайне низкая частота развития таких нежелательных явлений, как ангионевротический отек и сухой кашель, которые часто служат причиной отмены иАПФ [6]. Кроме того, сартаны демонстрируют ряд плеiotропных эффектов, благоприятно влияющих на долгосрочный прогноз пациентов. Как предполагается, это связано в том числе со стимуляцией ангиотензином II рецепторов, отличных от АТ1-рецепторов (блокированных БРА). Важно отметить, что подобных результатов нельзя достичь при использовании иАПФ с иным механизмом действия [7–10]. Важнейшим из данных дополнительных эффектов является церебропротекция: терапия БРА ассоциирована со снижением риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, а также с более медленным темпом прогрессирования когнитивных нарушений в пожилом возрасте [7–10]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано восемь представителей класса сартанов: азилсартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, фимасартан, эпросартан [11]. По результатам многочисленных

метаанализов подтверждено, что фармакотерапия сартанами обеспечивает не только стабильное снижение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), но и достоверное уменьшение риска сердечно-сосудистой смертности и cerebroваскулярных осложнений [12–15]. Несмотря на общность класс-эффектов, отдельные представители БРА обладают уникальными фармакокинетическими и клинико-фармакологическими профилями, что обуславливает необходимость дифференцированного подхода к их назначению. В фокусе настоящего обзора – телмисартан и его фиксированные комбинации, которые по антигипертензивной эффективности занимают лидирующие позиции в своей фармакологической группе [16–18].

Фармакологические и клинические преимущества телмисартана

Телмисартан занимает особое положение в классе БРА благодаря уникальной комбинации фармакологических свойств и доказанных клинических преимуществ [16]. В отличие от ряда других представителей класса, он является исходно активной лекарственной формой, что обеспечивает предсказуемый терапевтический эффект даже у пациентов с нарушениями функции печени [16]. Его фармакокинетический профиль характеризуется наибольшим периодом полувыведения и одной из самых высоких степеней сродства к АТ1-рецепторам, что не только гарантирует стабильный 24-часовой контроль АД, но и создает основу для надежной защиты от утренних подъемов АД и сохранения должного контроля АД в условиях возможного пропуска приема очередной дозы препарата [16, 19]. Особую клиническую значимость приобретает выраженная липофильность телмисартана и исключительно высокий объем распределения, обеспечивающие его эффективное проникновение в ткани и реализацию не только системной, но и тканевой блокады РААС [16, 19]. Этот механизм лежит в основе глубокой органопротекции, проявляющейся в способности вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, снижать артериальную жесткость и демонстрировать нефро- и церебропротективные свойства [20].

Уникальным свойством телмисартана является его способность мощно активировать PPAR-γ рецепторы (англ. peroxisome proliferator activated receptors-γ; рецепторы-γ, активируемые пероксисомными пролифераторами), представляющие собой дополнительные регуляторы гликемического и липидного профиля, а также чувствительности тканей к сигналам инсулина, что определяет благоприятное влияние терапии препаратом на инсулинорезистентность и усиливает кардиометаболические преимущества терапии [20, 21]. Многочисленные исследования подтверждают способность препарата снижать инсулинорезистентность [22, 23] и уменьшать объем висцеральной

жировой ткани [24, 25]. Согласно данным мета-анализа N. Suksomboon и соавт. [26], телмисартан превосходит других представителей класса БРА по выраженности положительного воздействия на чувствительность периферических тканей к инсулину. Это подтверждается достоверным снижением уровня гликемии натощак и повышением концентрации адипонектина (адипокина с органопротективными свойствами) у пациентов с АГ в сочетании с инсулинорезистентностью или сахарным диабетом (СД) 2 типа.

В крупном международном исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [27], посвященном лечению пациентов высокого риска с наличием сердечно-сосудистых заболеваний или СД, проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности, а также влияния на прогноз иАПФ рамиприла (10 мг/сут), БРА телмисартана (80 мг/сут) и их комбинации (в настоящее время в клинической практике иАПФ и БРА одновременно не применяются). По результатам наблюдения (56 месяцев) было установлено, что телмисартан продемонстрировал не меньшую эффективность в отношении снижения риска наступления первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) по сравнению с рамиприлом (16,7% против 16,5% соответственно; относительный риск 1,01; 95% доверительный интервал 0,94–1,09). При этом группа телмисартана характеризовалась статистически значимо более благоприятным профилем переносимости с меньшей частотой развития кашля (1,1% против 4,2%; $p < 0,001$) и ангионевротического отека (0,1% против 0,3%; $p = 0,01$) и меньшей частотой прерывания терапии [27]. Таким образом, телмисартан показал сопоставимое с иАПФ улучшение прогноза и снижение риска неблагоприятных событий, но при этом имел превосходящий профиль переносимости и безопасности терапии, в то время как комбинация двух препаратов не обеспечивала дополнительных преимуществ, но значимо увеличивала риск развития нежелательных реакций.

Способность телмисартана реализовывать защиту сердца как органа-мишени АГ была подтверждена в рамках дополнительных анализов исследований ONTARGET и TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), в которые включали пациентов высокого кардиоваскулярного риска на фоне контролируемого АД. Данные этих субанализов свидетельствуют о том, что телмисартан по эффективности в регрессе гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) не уступал иАПФ рамиприлу и превосходил его по переносимости [27, 28]. При сравнении с плацебо телмисартан не только продемонстрировал статистически значимо более высокую антигипертензивную эффективность,

но и проявил выраженное органопротективное действие, заключавшееся в снижении вероятности развития новых случаев ГЛЖ на 37% [28]. Такие результаты позволяют утверждать, что телмисартан не только способен уменьшать выраженность уже существующей ГЛЖ, но и демонстрирует превентивные эффекты в отношении формирования данного органного поражения, то есть в клинической практике своевременное включение в схему терапии телмисартана в сочетании с контролем АД представляет собой эффективную стратегию кардиопротекции.

Важным практическим преимуществом является профиль фармакокинетики препарата: отсутствие метаболизма через систему цитохрома P450 минимизирует лекарственные взаимодействия, а преимущественно печеночный путь выведения (до 98%) позволяет применять телмисартан без коррекции дозировки при различных стадиях хронической болезни почек (ХБП) [16, 19].

Согласно данным международных исследований PRISMA I и II, телмисартан продемонстрировал превосходство над рамиприлом в контроле АД на протяжении всех суток, с особенно выраженным преимуществом в последние шесть часов действия препарата, то есть в наиболее опасный с точки зрения сосудистых осложнений утренний период [29, 30]. Известно, что утренний подъем АД ассоциируется с увеличением риска развития ИМ на 40%, а инсульта – на 39% [31, 32]. В связи с этим контроль АД на протяжении всех суток связан с наилучшим влиянием на прогноз, именно поэтому стабильный антигипертензивный эффект телмисартана в течение 24 часов так значим с точки зрения минимизации рисков развития осложнений АГ и снижения смертности пациентов [31, 32]. Объединенный анализ исследований PRISMA I и II подтвердил статистически значимо более выраженное снижение среднесуточных показателей АД в группе телмисартана (-14,1/-9,6 мм рт. ст. против -11,1/-7,2 мм рт. ст. в группе рамиприла), при этом разница в эффективности в критические утренние часы достигала 4,8/3,3 мм рт. ст. в пользу первого препарата ($p \leq 0,0001$) [33]. По другим данным, телмисартан не уступал амлодипину, считающемуся эталоном в контроле утренней динамики АД [34, 35], демонстрируя лучшую переносимость по сравнению с иАПФ [36] и превосходство по антигипертензивной эффективности над другими представителями класса БРА [37–41].

Таким образом, уникальные фармакокинетические преимущества телмисартана, в частности его способность обеспечивать стабильный циркадный контроль АД с особым акцентом на критически важный утренний период, определяют его высокую клиническую ценность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание органопротективных и метаболических эффектов с оптимальным антигипертензивным действием делает телмисартан препаратом выбора для современных

стратегий лечения АГ, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким кардиоваскулярным риском.

Фиксированные комбинации с телмисартаном

Современные стандарты лечения АГ предписывают начинать антигипертензивную терапию сразу с комбинации препаратов для большинства пациентов [1]. Приоритет отдается использованию фиксированных комбинаций антигипертензивных средств, что соответствует принципу «одной таблетки» и направлено на повышение приверженности к лечению [1, 42]. Отступление от данного подхода допустимо лишь в отдельных клинических ситуациях: например, при лечении пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и уровнем АД ниже 150/90 мм рт. ст., лиц старше 80 лет, а также больных с диагностированным синдромом старческой астении, где требуется более осторожное титрование доз [1, 42].

Стратегия оптимизации комбинированной терапии на основе БРА предполагает их рациональное сочетание с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками или антагонистами кальция (АК). В подобных комбинациях реализован принцип фармакологического синергизма, что позволяет достигать стабильного контроля АД в короткие сроки [1, 42]. В контексте выбора конкретных лекарственных средств особый интерес представляют современные фиксированные комбинации, обеспечивающие соблюдение ключевых принципов антигипертензивной терапии. На российском фармацевтическом рынке этому критерию соответствуют препараты Темлатенз® [43] и Актитенз® [44] производства компании ООО «ПАНБИО ФАРМ» (Россия), дающие клиницистам гибкие возможности для персонализированного подхода. Темлатенз® представляет собой комбинацию гидрохлоротиазида (ГХТ) и телмисартана, этот препарат доступен в дозировках 12,5 + 40 мг и 12,5 + 80 мг. Актитенз® является фиксированной комбинацией амлодипина и телмисартана и предлагает четыре варианта дозировок: 5 + 40 мг, 10 + 40 мг, 5 + 80 мг, 10 + 80 мг, что позволяет индивидуализировать терапию у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, которым необходим стабильный контроль АД.

Комбинации такого типа являются, несомненно, рациональными, поскольку отвечают основным требованиям, предъявляемым к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в сочетании с поражением органов-мишеней, и/или СД, и/или ХБП: в подобных клинических ситуациях рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (при ХБП 4 и 5 стадии – с петлевым диуретиком) в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение сердечно-сосудистого риска, а также с органопротективным потенциалом блокады РААС [1].

Клиническая эффективность фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида

ГХТ, будучи тиазидным диуретиком, реализует свой антигипертензивный эффект преимущественно через усиление почечной экскреции ионов натрия и хлора [45].

Добавление к ГХТ блокатора РААС, в частности телмисартана, усиливает антигипертензивный эффект, а также нивелирует потенциальные риски нежелательных реакций на фоне монотерапии данным диуретиком, обеспечивая значительные терапевтические преимущества комбинированной терапии [46]. С точки зрения клинической значимости наличие фиксированной комбинации телмисартана и ГХТ представляет особую ценность для практического здравоохранения. Данная комбинация объединяет препараты с взаимодополняющими механизмами действия, демонстрирующие не только синергизм антигипертензивного эффекта, но и благоприятный профиль безопасности, подтвержденный многочисленными клиническими исследованиями и длительным опытом применения [47–49].

В рамках масштабного наблюдательного исследования MICCAT-2 (Micardis Community Ambulatory Monitoring Trial) [17], проводившегося в условиях реальной клинической практики, была изучена эффективность телмисартана в режиме монотерапии и в комбинации с ГХТ. В исследовании участвовали 1619 пациентов с неконтролируемой АГ, часть из которых ранее уже получала антигипертензивную терапию. Протокол лечения предусматривал гибкое титрование доз: терапию начинали с телмисартана 40 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 80 мг/сут при недостаточном контроле АД (> 140/85 мм рт. ст.). При сохранении повышенных значений АД через 4 недели к терапии добавляли ГХТ в дозе 12,5 мг. После 8-недельного курса терапии с титрованием доз (телмисартан в дозе 40–80 мг с возможным добавлением ГХТ в дозе 12,5 мг) было зафиксировано статистически значимое снижение среднесуточного АД во всей когорте пациентов на -10,7/-6,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), при этом у ранее не леченных пациентов снижение достигло -12/-8 мм рт. ст., а у пациентов, уже получавших терапию, – -8/-5 мм рт. ст. В подгруппе пациентов с исходным среднесуточным АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. снижение составило -16,8/-11,4 мм рт. ст. По завершении лечения целевые уровни АД были достигнуты у 70% пациентов по критериям суточного мониторирования АД (СМАД) и у 79% – по критериям офисного измерения, а это в свою очередь иллюстрирует надежный антигипертензивный эффект телмисартана и его комбинаций в условиях рутинной клинической практики [17].

В 2001 г. было проведено одно из наиболее масштабных сравнительных исследований по оценке антигипертензивной эффективности монотерапии телмисартаном в дозе 80 мг и фиксированной комбинации телмисартана (80 мг) с ГХТ (12,5 мг) [47]. В исследо-

вании участвовали 818 пациентов с эссенциальной АГ легкой и средней степени тяжести, у которых сохранялся недостаточный контроль АД на фоне предшествующей монотерапии телмисартаном. После 8-недельного открытого периода пациенты (средний возраст 55,3 года; диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.) были рандомизированы в две группы: приема фиксированной комбинации телмисартана, 80 мг + ГХТ, 12,5 мг один раз в сутки ($n = 246$) или продолжения монотерапии телмисартаном в дозе 80 мг/сут ($n = 245$). По завершении 8-недельного двойного слепого периода лечения в группе комбинированной терапии было зарегистрировано статистически значимо более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией – дополнительное уменьшение показателей АД составило 5,7/3,1 мм рт. ст. ($p < 0,01$). Целевые значения САД были достигнуты у 85% пациентов, получавших комбинированную терапию, против 60% в группе монотерапии [47].

В 2013 г. S.E. Kjeldsen и соавт. [48] представили результаты объединенного анализа семи рандомизированных клинических исследований, посвященного изучению антигипертензивной эффективности и переносимости фиксированных комбинаций телмисартана с ГХТ в сравнении с монотерапией телмисартаном. Исследование охватило 3654 пациента с АГ 1–3 степени, из которых 688 человек (18,8%) сформировали группу лиц старше 65 лет, а 2966 пациентов (81,2%) – группу моложе 65 лет. Продолжительность наблюдения в среднем составила восемь недель. Средний уровень АД в группе пациентов ≥ 65 лет составлял 165,8/100,7 мм рт. ст., тогда как в группе до 65 лет – 157,8/101,8 мм рт. ст.

В ходе работы оценивались дозировки телмисартана – 40–80 мг и ГХТ – 12,5–25 мг. По результатам анализа продемонстрировано значительное преимущество комбинированной терапии перед монотерапией телмисартаном. Наиболее выраженное снижение САД наблюдалось при использовании комбинации телмисартана, 80 мг + ГХТ, 25 мг, особенно среди пациентов с исходно высокими показателями АД. В популяции лиц в возрасте 65 лет и старше снижение САД в подгруппах с исходным уровнем < 150 , 150–160, 160–170 и ≥ 170 мм рт. ст. достигло 15,7; 21,6; 30,0 и 35,5 мм рт. ст. соответственно. Среди пациентов моложе 65 лет соответствующие показатели находились на уровне 18,7; 24,7; 30,8 и 40,7 мм рт. ст. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении ДАД. Применение комбинации телмисартана, 80 мг + ГХТ, 25 мг обеспечило максимальное снижение ДАД во всех подгруппах: у пациентов 65 лет и старше – на 17,7; 18,6 и 21,8 мм рт. ст. при исходном ДАД < 100 , 100–105 и ≥ 105 мм рт. ст. соответственно. В более молодой возрастной группе снижение составило 16,4; 17,2 и 20,2 мм рт. ст. Суммарное снижение АД в группе пациентов 65 лет и старше на фоне приема комбинации телмисартана, 80 мг + ГХТ, 25 мг достигло 30,1/19,0 мм рт. ст., что существенно превышало эффект монотерапии телмисартаном, 80 мг (21,7/13,0 мм рт. ст.). При этом комбинированная

терапия продемонстрировала сопоставимый с монотерапией и плацебо профиль переносимости в обеих возрастных группах, подтверждая ее благоприятное соотношение эффективности и безопасности [48]. Фиксированная комбинация телмисартана с ГХТ обеспечивает высокую эффективность при объем-зависимых механизмах повышения АД, что наблюдается при так называемой солечувствительной АГ [50], избыточной массе тела и ожирении [51], а также в период перименопаузы [52], при этом телмисартан нивелирует характерные для диуретика метаболические нарушения.

Клиническая эффективность фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина

Уникальной характеристикой комбинации амлодипина и телмисартана является ее сверхдлительное действие, обусловленное продолжительным периодом полувыведения: 24–30 часов для телмисартана и 35–50 часов для амлодипина [53–57]. Данное свойство обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект на протяжении всех суток, минимизирует вариабельность АД и гарантирует надежный контроль АД в критически важные утренние часы [18, 58].

Анализ данных клинических исследований показывает значительные преимущества фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана перед монотерапией амлодипином [18]. В 8-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 947 пациентов (средний возраст 56,5 года) комбинация амлодипина и телмисартана в дозах 10 + 80 мг и 10 + 40 мг обеспечила статистически значимое ($p < 0,001$) дополнительное снижение офисного АД на 3,9/2,8 и 3,7/2,8 мм рт. ст. соответственно по сравнению с монотерапией амлодипином в дозе 10 мг. Доля пациентов, достигших целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), в группах комбинированной терапии составила 60,3–66,5% против 50,2–51,1% в группе монотерапии [18].

В другом, 12-недельном исследовании с участием пациентов с АГ 2 степени применение фиксированной комбинации амлодипина и телмисартана в дозе 5 + 40 мг обеспечило значительно более выраженное снижение АД (–27,4/–20,1%) по сравнению с монотерапией амлодипином 5 мг (–16,6/–13,3%), $p < 0,05$. Ответ на терапию в виде достижения АД $< 130/80$ мм рт. ст. наблюдался у 87,3% пациентов в группе комбинированной терапии против 69,3% в группе монотерапии ($p < 0,05$) [58].

По данным международного исследования с участием 858 пациентов со средним исходным АД 185,4/103,3 мм рт. ст. была подтверждена высокая эффективность комбинации амлодипина и телмисартана (10 + 80 мг) при тяжелой гипертензии. Через восемь недель терапии зафиксировано снижение АД на 47,5/18,7 мм рт. ст., что значительно превосходило результаты монотерапии телмисартаном ($p < 0,0001$) и амлодипином ($p = 0,0002$). Преимущество комбинированной терапии было отмечено уже с первой недели применения [59].

В рандомизированном двойном слепом исследовании T.W. Littlejohn и соавт. [60] с участием 1461 пациента максимальное снижение АД достигло -26,4/-20,1 мм рт. ст. при использовании комбинации телмисартана (80 мг) с амлодипином (10 мг), и оно сопровождалось достижением целевого уровня АД у 76,5% пациентов. Важно отметить, что частота периферических отеков в группе комбинированной терапии (11,3%) была существенно ниже, чем при монотерапии амлодипином в дозе 10 мг (17,8%).

Согласно post-hoc анализу восьми рандомизированных двойных слепых исследований, проведенному S. Neldam и соавт. [61], стартовая терапия фиксированной комбинацией телмисартана и амлодипина позволяет достичь целевых значений АД быстрее и эффективнее, чем монотерапия отдельными препаратами (телмисартан и амлодипин). Анализ эффективности проводился на самых ранних сроках лечения – на первой, второй и/или четвертой неделе. Показано, что у пациентов, начавших лечение с комбинированной терапии, снижение САД и ДАД было более выраженным ($p < 0,0001$), чем у больных, принимавших один препарат. При этом частота достижения целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), а также отдельных целевых показателей САД (< 140 мм рт. ст.) и ДАД (< 90 мм рт. ст.) была статистически значимо выше во всех временных точках ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов, у которых ранее не удавалось достичь контроля АД с помощью монотерапии, переход на комбинацию телмисартана с амлодипином также приводил к значительно более выраженному снижению АД ($p < 0,05$) и повышал вероятность достижения целевых значений. Таким образом, комбинированная терапия телмисартаном и амлодипином является эффективной стратегией как для начального лечения АГ, обеспечивая более быстрое достижение контроля, так и для усиления терапии у пациентов с неконтролируемым давлением на фоне приема одного препарата [61].

В исследовании R. Fogari и соавт. [62] продемонстрировано, что добавление телмисартана (80 мг) к амлодипину (10 мг) не только усиливает антигипертензивный эффект (-28,1/-21,7 мм рт. ст.), но и существенно уменьшает выраженность периферических отеков: прирост объема лодыжек составил 7,9% против 26,7% при монотерапии амлодипином ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что важной проблемой в кардиологии является высокая вариабельность АД, которая сама по себе служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [63]. Одним из интегральных показателей, характеризующих вариабельность АД в динамике на фоне лечения, является индекс сглаживания (ИС, англ. *smoothness index*) [64]. Этот показатель рассчитывается на основе данных СМАД в динамике – до начала лечения и на его фоне, когда имеются признаки достижения целевых уровней АД. Формула расчета отдельно для САД и ДАД представляет собой

отношение усредненного снижения АД за каждый час к стандартному отклонению этого показателя (то есть, по сути, к вариабельности АД) [61, 62]. Высокий ИС (превышающий 1,0) свидетельствует о мощном и равномерном антигипертензивном эффекте в течение суток [61]. В отличие от стандартного параметра Т/Р (Т (trough) – величина остаточного гипотензивного действия, Р (peak) – величина максимального гипотензивного эффекта) ИС учитывает не только степень, но и равномерность снижения АД, обратно коррелируя с его вариабельностью [64].

Наиболее важным аспектом ИС для практического применения является его прогностическая ценность в отношении органопroteкции [65]. В исследованиях демонстрируется, что ИС служит независимым предиктором регресса поражений органов-мишеней [66]. В частности, установлена корреляция высоких значений ИС со снижением массы миокарда левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [67, 68]. Примечательно, что в этих же исследованиях аналогичных корреляций с уровнем офисного или среднесуточного АД, а также с отношением Т/Р выявлено не было [67, 68]. Следовательно, ИС представляет собой интегральный показатель, сочетающий оценку эффективности антигипертензивной терапии и ее прогностической значимости для органной защиты.

В этой связи особый интерес представляют результаты метаанализа G. Parati и соавт. [69], посвященного сравнительной оценке стабильности суточного антигипертензивного эффекта различных препаратов на основе ИС. В основу работы легли данные программы клинических исследований телмисартана с применением СМАД. В анализ были включены 11 проспективных рандомизированных исследований ($n = 5188$). Дизайн исследований варьировался и включал плацебо-контролируемые работы и открытые протоколы продолжительностью от 4 до 14 недель. Изучались различные режимы терапии: монотерапия телмисартаном (40 и 80 мг), лозартаном (50 мг), валсартаном (80 и 160 мг), рамиприлом (10 мг), амлодипином (5 мг), а также их комбинации с ГХТ. Ключевым выводом работы стало то, что монотерапия телмисартаном в дозе 80 мг обеспечивала достоверно более высокие значения ИС ($p < 0,05$), чем все другие режимы монотерапии, а все комбинированные режимы превосходили по этому показателю монотерапию. Наиболее благоприятный профиль ИС был ассоциирован с терапией на основе телмисартана и амлодипина, что подчеркивает потенциал данной комбинации для обеспечения стабильного суточного контроля АД [69].

Специальный объединенный анализ данных десяти клинических исследований [70] был посвящен сравнительной оценке влияния на ИС фиксированной комбинации амлодипина с телмисартаном в различных дозировках (5 и 40 мг,

10 и 40 мг, 5 и 80 мг, 10 и 80 мг). Сравнение проводилось с монотерапией максимальными дозами антигипертензивных препаратов (амлодипин, 10 мг; рамиприл, 10 мг; телмисартан, 80 мг; валсартан, 160 мг) и плацебо. В анализ вошли данные 4294 пациентов со средним исходным офисным АД 155,0/99,4 мм рт. ст. Результаты показали статистически значимое ($p < 0,0001$) превосходство комбинированной терапии. Среднее значение ИС для САД/ДАД в группе фиксированной комбинации амлодипина с телмисартаном составило 1,81/1,51, что существенно превысило показатели монотерапии телмисартаном, 80 мг (1,12/0,90); амлодипином, 10 мг (1,33/1,09); валсартаном, 160 мг (1,01/0,81); рамиприлом, 10 мг (0,83/0,63); плацебо (0,23/0,18) [70]. Полученные данные свидетельствуют о том, что именно фиксированная комбинация амлодипина и телмисартана обеспечивает наиболее мощный и стабильный суточный контроль АД, демонстрируя оптимальный баланс между степенью снижения давления и минимизацией его вариабельности.

Таким образом, комбинация телмисартана с амлодипином обеспечивает не только мощный антигипертензивный эффект, но и оптимальный суточный контроль АД с благоприятным профилем безопасности, что подтверждено результатами многочисленных клинических исследований [29, 30, 71].

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе, опубликованном в 2023 г. М. Хие и соавт. [72], была оценена эффективность антигипертензивных препаратов в виде фиксированных комбинаций в одной таблетке у пациентов с неконтролируемой АГ. В итоговый анализ вошло 32 исследования, общее количество участников в которых составило 16 273. Анализ показал, что именно при использовании комбинации телмисартана с амлодипином продемонстрирована наивысшая эффективность по такому ключевому показателю, как частота контроля АД, среди всех сравниваемых препаратов. Помимо этого, результаты исследования свидетельствуют о том, что антигипертензивные

препараты в виде фиксированных комбинаций превосходят по эффективности монотерапию. Было также установлено, что комбинированные препараты из класса БРА + АК, к которому и относится телмисартан с амлодипином, обладают преимуществами в снижении как САД, так и ДАД, а также в достижении целевых показателей контроля АГ [72].

Заключение

Достижение целевых значений АД – ключевая задача при ведении пациентов с АГ. В контексте ее решения антигипертензивная терапия, основанная на приеме телмисартана, представляет собой один из высокоэффективных инструментов для долгосрочного контроля АД, что обусловлено его высокой гипотензивной активностью и благоприятным профилем переносимости. Широкий спектр клинических исследований подтверждает не только эффективность монотерапии телмисартаном, но и выраженные преимущества его фиксированных комбинаций. Применение фиксированной комбинации телмисартана с ГХТ (препарат Темлатенз®, «ПАНБИО ФАРМ») эффективно при задержке жидкости в организме пациента и объем-зависимых механизмах повышения АД с формированием солечувствительной АГ. Комбинация с амлодипином (препарат Актитенз®, «ПАНБИО ФАРМ») демонстрирует синергизм действия, мощный антигипертензивный эффект и возможность коррекции повышенной вариабельности АД, а также дополнительные антиатеросклеротические и антиангинальные эффекты. Можно сделать вывод, что телмисартан и его фиксированные комбинации представляют собой эффективный, безопасный и патогенетически обоснованный инструмент для достижения целевых значений АД и снижения кардиоваскулярного риска и должны широко применяться в реальной клинической практике. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (9): 6117.
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396 (10258): 1223–1249.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018; 39 (33): 3021–3104.
5. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 71 (13): 1474–1482.
6. Larochelle P, Flack J.M., Marbury T.C., et al. Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. Irbesartan Multicenter Investigators. Am. J. Cardiol. 1997; 80 (12): 1613–1615.

ТЕМЛАТЕНЗ®

ГИДРОХЛОРОТИАЗИД + ТЕЛМИСАРТАН



портрет пациента*

- ☹ Неэффективная монотерапия
- ☹ САД от 140 мм.рт.ст. и выше
- ☹ Умеренный / Высокий СС-Риск
- ⚠ ТРЕБУЕТСЯ ДОСТИЧЬ КОНТРОЛЯ АД



12,5+40 МГ

12,5+80 МГ

№30

*гипотетический пациент

БАЗОВАЯ ДВОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ НАДЕЖНОГО КОНТРОЛЯ АД^{1,2}

- +45%** ГИДРОХЛОРОТИАЗИД^{2,3}
- ✓ усиливает эффективность АГ-эффекта иРААС
 - ✓ меньший риск потери натрия и калия

- 24** часа
- ТЕЛМИСАРТАН^{4,5}**
- ✓ длительная селективная блокада АТ₁ рецепторов
 - ✓ длительный период полувыведения

САД – систолическое артериальное давление; СС – сердечно-сосудистый; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; иРААС – ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; АТ₁ – ангиотензин-1

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ:

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (9): 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU. 2. Everett B.M., Glynn R.J., Danielson E. et al. Combination therapy versus monotherapy as initial treatment for stage 2 hypertension: a prespecified subgroup analysis of a community-based, randomized, open-label trial // Clin. Ther.—2008—Vol. 30—P. 661-672. 3. Терещенко С.Н., Джакани Н.А. Гидрохлоротиазид в лечении гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом. МГМСУ. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология №4. 2008; 6-10. 4. Остроумова О.Д., Смоларчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017; 13(4): 550-557. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557>. 5. Общая характеристика лекарственного препарата Темлатенз® РУ ЛП-№(007272)-(ПР-РУ) от 16.10.2024. ТЗ №947944.

АКТИТЕНЗ®

АМЛОДИПИН + ТЕЛМИСАРТАН



портрет пациента*

- ☹ Неэффективная монотерапия
- ☹ САД от 140 мм.рт.ст. и выше
- ☹ Высокий СС-Риск
 - курение
 - атеросклероз
 - утолщение комплекса интима-медиа
- ⚠ ТРЕБУЕТСЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ



5+40 МГ

5+80 МГ

10+40 МГ

10+80 МГ

№30

*гипотетический пациент

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С АГ^{1,2}

- 31%** АМЛОДИПИН^{2,3}
- ✓ снижает относительный риск СС-осложнений
 - ✓ обладает антиишемическим и ангиопротективным эффектом

- 13%** ТЕЛМИСАРТАН⁴
- ✓ снижает риск ССЗ и смертности у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями

САД – систолическое артериальное давление; СС – сердечно-сосудистый; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ:

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29 (9): 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU. 2. Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study. – JAMA, 2004; 292 (18): 2217–2226. 3. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunnigake D.B., Mancini G.B., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000 Sep 26; 102 (13): 1503-10. DOI: 10.1161/01.cir.102.13.1503. PMID: 11004140. 4. TRANSCEND Investigators. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9644): 1174–83.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Акитенз® РУ ЛП-№(006825)-(ПР-РУ) от 10.09.2024г.
ООО «ПанБио Фарм», ОГРН 1195081031848, ЛО42-00110-77/00259657, 143960, Московская обл., г. о. Реутов, г. Реутов, ул. Фабричная, д. 8А, стр. 2, помещ. 14, товарный знак PBF, зарегистрирован в ФИПС 12.01.2021 г., приоритет до 13.03.2030 г., per. №791319. Pax. Bonum. Fides. – Мир. Добро. Вера.

7. Larsson S.C., Markus H.S. Does treating vascular risk factors prevent dementia and Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 64 (2): 657–668.
8. Adesuyan M., Jani Y.H., Alsugeir D., et al. Antihypertensive agents and incident Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Prev. Alzheimers. Dis.* 2022; 9 (4): 715–724.
9. Hu W., Li Y., Zhao Y., et al. Telmisartan and rosuvastatin synergistically ameliorate dementia and cognitive impairment in older hypertensive patients with apolipoprotein E genotype. *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12: 154.
10. Zhang P., Hou Y., Tu W., et al. Population-based discovery and Mendelian randomization analysis identify telmisartan as a candidate medicine for Alzheimer's disease in African Americans. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (5): 1876–1887.
11. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 02.12.2025).
12. Turnbull F.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003; 362 (9395): 1527–1535.
13. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L., et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005; 5 (2): 131–140.
14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338: b1665.
15. Wei J., Galaviz K.I., Kowalski A.J., et al. Comparison of cardiovascular events among users of different classes of antihypertension medications: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3 (2): e1921618.
16. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (4): 550–557.
17. White W.B., Giles T., Bakris G.L., et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am. Heart J.* 2006; 151 (1): 176–184.
18. Neldam S., Edwards C., Jones R.; TEAMSTA-10 Investigators. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27 (11): 2145–2153.
19. Wienen W., Haeucl N., van Meel J.C.A., et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110 (1): 245–252.
20. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S., et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2010; 6: 113–133.
21. Ayza M.A., Zewdie K.A., Tesfaye B.A., et al. Anti-diabetic effect of telmisartan through its partial PPAR γ -agonistic activity. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 3627–3635.
22. Benndorf R.A., Rudolph T., Appel D., et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism.* 2006; 55 (9): 1159–1164.
23. Kiyici S., Guclu M., Budak F., et al. Even short-term telmisartan treatment ameliorated insulin resistance but had no influence on serum adiponectin and tumor necrosis factor- α levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019; 17 (3): 167–172.
24. Usui I., Fujisaka S., Yamazaki K., et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77 (2): 210–214.
25. Shimabukuro M., Tanaka H., Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2007; 25 (4): 841–848.
26. Suksomboon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2012; 37 (3): 319–327.
27. ONTARGET Investigators; Yusuf S., Teo K.K., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
28. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators; Yusuf S., Teo K., et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372 (9644): 1174–1183.
29. Williams B., Gosse P., Lowe L., et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J. Hypertens.* 2006; 24: 193–200.
30. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., et al. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 104–112.
31. Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E., et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (11): 1512–1516.
32. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998; 29 (5): 992–996.

33. Gosse P., Neutel J.M., Schumacher H., et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press. Monit.* 2007; 12: 141–147.
34. Neldam S., Edwards C.; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2006; 15 (3): 151–160.
35. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R., et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press. Monit.* 1998; 3 (5): 295–302.
36. Neutel J.M., Frishman W.H., Oparil S., et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Ther.* 1999; 6 (3): 161–166.
37. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens. Res.* 2013; 36 (11): 959–966.
38. Neutel J., Smith D.H. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2003; 5 (1): 58–63.
39. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens. Res.* 2013; 36 (7): 627–633.
40. Wang J.G., Zhang M., Feng Y.Q., et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2021; 23 (5): 901–914.
41. Kumari K., Toppo M.S., Majhi L., Kumar A. Blood pressure-lowering effect of telmisartan compared to losartan among mild to moderate essential hypertensive adult subjects: A meta-analysis. *J. Family Med. Prim. Care.* 2022; 11 (10): 6227–6235.
42. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur. Heart J.* 2024; 45 (38): 3912–4018.
43. Темлатенз®. Регистр лекарственных средств. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/temlatenz-90784> (дата обращения: 02.12.2025).
44. Актитенз®. Регистр лекарственных средств. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktitenz-90846> (дата обращения: 02.12.2025).
45. Duarte J.D., Cooper-DeHoff R.M. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8 (6): 793–802.
46. Sharma A.M., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 28.
47. Lacourcière Y., Tytus R., O'Keefe D., et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15 (11): 763–770.
48. Kjeldsen S.E., Schumacher H., Neldam S., et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide combination therapy for the treatment of hypertension: a pooled analysis in older and younger patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013; 15 (6): 380–388.
49. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrystant S.G., et al. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 555–563.
50. Mishra S., Ingole S., Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian Heart J.* 2018; 70 (4): 556–564.
51. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал.* 2025; 30 (1S): 6536.
52. Barris C.T., Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Salt sensitivity of blood pressure in women. *Hypertension.* 2023; 80 (2): 268–278.
53. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J. Int. Med. Res.* 2009; 37 (6): 1662–1679.
54. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2005; 25 (1): 41–46.
55. Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015; 38 (1): 33–54.
56. Stangier J., Su C.A., van Heiningen P.N., et al. Inhibitory effect of telmisartan on the blood pressure response to angiotensin II challenge. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38 (5): 672–685.
57. Радченко А.Д. Некоторые аспекты применения дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Часть 1. Артериальная гипертензия. 2013; 5 (31): 81–98.
58. Sharma A., Bagchi A., Kinagi S.B., et al. Results of a comparative, phase III, 12-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind assessment of the efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan and amlodipine versus amlodipine monotherapy in Indian adults with stage II hypertension. *Clin. Ther.* 2007; 29 (12): 2667–2676.
59. Neutel J.M., Mancia G., Black H.R., et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2012; 14 (4): 206–215.
60. Littlejohn T.W. 3rd, Majul C.R., Olvera R., et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2009; 11 (4): 207–213.
61. Neldam S., Dahlöf B., Oigman W., Schumacher H. Early combination therapy with telmisartan plus amlodipine for rapid achievement of blood pressure goals. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (9): 843–852.

62. Fogari R., Zoppi A., Maffioli P., et al. Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12 (16): 2441–2448.
63. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C., et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 354: i4098.
64. Parati G., Omboni S., Rizzoni D., et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16 (11): 1685–1691.
65. Parati G., Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens. Res.* 2014; 37 (3): 187–193.
66. Shibasaki S., Hoshida S., Kario K. Within-home blood pressure variability on a single occasion has clinical significance. *Pulse (Basel).* 2016; 4 (1): 38–42.
67. Rizzoni D., Muiesan M.L., Salvetti M., et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 2001; 19 (4): 703–711.
68. Campo C., Saavedra J., Segura J., et al. Correlations of smoothness index and trough-to-peak ratio with left ventricular mass index changes induced by lercanidipine in hypertensive patients. A pilot trial. *Minerva Med.* 2005; 96 (5): 365–371.
69. Parati G., Schumacher H., Bilo G., Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J. Hypertens.* 2010; 28 (11): 2177–2183.
70. Parati G., Dolan E., Ley L., Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotreatments on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J. Hypertens.* 2014; 32 (6): 1326–1333.
71. Lacourcière Y., Krzesinski J.M., White W.B., et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press. Monit.* 2004; 9 (4): 203–210.
72. Xie M., Tang T., Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2023; 46 (8): 886–898.

Telmisartan and Its Single-Pill Combinations in Modern Strategy for the Treatment of Arterial Hypertension

A.I. Kochetkov, PhD, Ass. Prof.¹, V.A. Bonadykova^{1,2}, S.V. Litvinova, PhD¹, Yu.S. Moryakova^{1,2}, N.E. Gavrilova, PhD^{1,2}, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Scandinavian Health Center, Moscow

³ The First Sechenov Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey I. Kochetkov, ak_info@list.ru

Aim. Present data from contemporary scientific literature on the use of telmisartan and its fixed combinations in antihypertensive therapy.

Key points. Arterial hypertension (AH) remains one of the most significant medical and social problems, necessitating effective and safe strategies for long-term blood pressure (BP) control. In this context, angiotensin II receptor blocker (ARBs) telmisartan hold a central position due to its unique combination of antihypertensive efficacy and organ-protective properties. Telmisartan is characterized by the longest half-life within the ARB class, ensuring stable 24-hour BP control with a particular focus on the critically important morning period. Its pleiotropic effects are emphasized, including metabolic benefits associated with PPAR-γ receptor agonism. Furthermore, various studies demonstrate the superiority of fixed-dose combinations of telmisartan with amlodipine and hydrochlorothiazide (HCTZ) over monotherapy, both in terms of antihypertensive efficacy and safety profile, including a reduction in the incidence of peripheral edema. It should be noted that both single-pill combinations can often be used in similar clinical situations; however, a particular advantage of the telmisartan/amlodipine combination is its ultra-long antihypertensive effect, which not only enables achieving and maintaining blood pressure within the target range but also effectively reduces and controls its increased variability throughout the entire day. On the other hand, the single-pill combination of telmisartan and HCTZ is likewise applicable across a wide spectrum of clinical scenarios, yet it gains particular significance in patients prone to fluid retention and in so-called ‘volume-dependent’ mechanisms of blood pressure elevation associated with the development of ‘salt-sensitive’ hypertension.

Conclusion. The integration of proven pharmacokinetic and clinical advantages makes telmisartan and its fixed-dose combinations an optimal choice for modern antihypertensive therapy strategies, especially in patients with high cardiometabolic risk.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, telmisartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, single-pill combinations



IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС **БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ В ПРОГРАММАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

ПРИУРОЧЕН К ВСЕМИРНОМУ
ДНЮ ВОДНЫХ РЕСУРСОВ

19-20 МАРТА 2026

МОНАРХ МОСКВА ОТЕЛЬ

МОСКВА, ЛЕНИНГРАДСКИЙ ПР-КТ, 31А, СТР. 1

Программа посвящена технологиям на основе применения природных лечебных ресурсов для развития туризма, вопросам организации санаторно-курортного лечения, современным подходам к использованию питьевых минеральных вод.

Для участников Конгресса выступят представители органов законодательной и исполнительной власти Российской Федерации, ведущие специалисты в области медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, представители профильных вузов и профессиональных объединений, которые поделятся передовыми знаниями и самой актуальной информацией.

Важное место в программе уделено международному опыту и инновационным технологиям применения водных ресурсов

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР ООО «МЕДИ Экспо»
E-MAIL: EXPO@MEDIEXPO.RU • ТЕЛ.: +7 (495) 721-88-66

РЕКЛАМА



В РАМКАХ ПРОГРАММЫ

- заседание комиссии Минздрава России по курортному делу рассмотрит вопросы определения границ зоны санитарной (горно-санитарной) охраны.
- на пленарной сессии обсудят роль водных ресурсов как ключевого фактора развития регионов.
- совместно с институтом развития креативных индустрий НИУ ВШЭ пройдет секция по маркетингу и продвижению санаторно-курортных и бальнеологических предприятий.
- специализированная выставка производителей минеральной воды, санаторных услуг, медицинской и косметической продукции.

САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ
BALNEO-CONGRESS.RU



¹ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Городская
поликлиника № 5,
Москва

³ Клинико-диагностический
центр № 4
Департамента
здравоохранения
города Москвы

Молекулярно-генетические аспекты гипертрофии левого желудочка: динамика знаний и перспективы персонализированного подхода

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, И.А. Гордеева^{1, 2}, В.В. Дятловский¹,
М.В. Макаровская, к.м.н.^{1, 2}

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Гордеева И.А., Дятловский В.В., Макаровская М.В. Молекулярно-генетические аспекты гипертрофии левого желудочка: динамика знаний и перспективы персонализированного подхода. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-42-47

Цель. Проанализировать современные литературные данные, посвященные молекулярно-генетическим механизмам развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – одного из важнейших проявлений ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и других кардиологических заболеваниях.

Основные положения. Основное внимание в статье уделено полиморфизмам генов ACE (I/D) и NOS3 (G894T, VNTR 4a/4b), их влиянию на активность ангиотензинпревращающего фермента и синтез оксида азота соответственно. Представлены данные о взаимосвязи генетических вариантов с выраженностью ГЛЖ, ответом на антигипертензивную терапию и индивидуальной предрасположенностью в разных этнических популяциях (русской, японской, узбекской, афроамериканской). Также рассмотрены эпигенетические факторы, включая метилирование ДНК и экспрессию микроРНК (miR-145-5p, miR-let7c, miR-451 и другие), и их потенциальное значение как биомаркеров.

Заключение. Персонализированный подход к лечению и профилактике ГЛЖ на основе генетических и эпигенетических характеристик пациента представляет собой перспективное направление, позволяющее повысить эффективность терапии, снизить частоту развития нежелательных реакций и оптимизировать затраты.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, ген ACE, полиморфизм I/D, персонализированная медицина, фармакогенетика

Введение

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) представляет собой ключевое проявление ремоделирования сердца, возникающее в ответ на хронические гемодинамические перегрузки. Она широко распространена среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1, 2], ишемической болезнью сердца, гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [3] и сердечной недостаточностью [4] и является независимым фактором риска серьезных кардиоваскулярных событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапную сердечную смерть [5]. Механизмы развития ГЛЖ являются многофакторными и включают влияние как гемодинамических, так и нейрогуморальных факторов. Однако значительную роль в этом процессе играют молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие индивидуальную предрасположенность к гипертрофии кардиомиоцитов. Особый интерес в этом контексте вызывают гены, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, метаболизма оксида азота и ремоделирования миокарда. К наиболее изученным генам, влияющим на формирование ГЛЖ, относят:

- ген ангиотензин-1-конвертирующего фермента (ACE), ключевого компонента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который регулирует уровень ангиотензина II и альдостерона, способствующих росту и фиброзу кардиомиоцитов; вставочно-делеционный (I/D) полиморфизм в 16-м интроне гена ACE приводит к вариациям в активности фермента, а носительство D-аллеля связано с увеличенной массой миокарда;
- ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3), участвующий в продукции оксида азота – вазодилатора, регулирующего сосудистый тонус и предотвращающего патологическое ремоделирование сердца. Полиморфизмы VNTR (4a/4b) и G894T оказывают влияние на уровень синтеза оксида азота (NO), что может способствовать прогрессированию ГЛЖ.

Ранее проведенные исследования в различных популяциях (европейской, азиатской, русской) показали значительные различия в распределении данных полиморфизмов и их связи с ГЛЖ. Кроме того, в последние годы активно изучают эпигенетические механизмы,

такие как метилирование ДНК, а также взаимодействие генетических факторов с окружающей средой и медикаментозной терапией.

Цель настоящего обзора состоит в анализе современных данных о молекулярно-генетических механизмах развития ГЛЖ, включая роль полиморфизмов *ACE* I/D и *NOS3*, систематизацию информации о взаимосвязи этих полиморфизмов с риском развития ГЛЖ в различных этнических популяциях. В обзоре литературы обсуждаются новые эпигенетические механизмы и их влияние на ремоделирование миокарда; оценивается потенциальное значение данных исследований для прогнозирования и персонализированного подбора терапии у пациентов с гипертрофией ЛЖ.

Современные представления о молекулярно-генетических механизмах развития гипертрофии левого желудочка

В одном из российских исследований показано, что полиморфизмы *ACE* и *eNOS* взаимосвязаны с индексом ГЛЖ у пациентов с АГ и ГКМП. Представлены данные о полиморфизме генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и *NOS3* у пациентов с АГ с наличием ГЛЖ или без нее, а также у пациентов с ГКМП. Была показана связь между полиморфизмом локусов АПФ и *NOS3* и индексом ГЛЖ у больных АГ с ГЛЖ и ГКМП. У пациентов с АГ была выявлена связь между полиморфизмом локуса *NOS3* и некоторыми показателями артериального давления. В исследовании обсуждены возможные взаимосвязи между полиморфизмами *ACE* и *NOS3* и клиническими проявлениями ГЛЖ и АГ [6].

По данным другого исследования отмечено, что носители D-аллеля и полиморфизма 894 T > G *eNOS* имеют повышенный риск развития ГЛЖ и АГ II–III стадии. Мутации генов человека в измененных социальных условиях в результате взаимодействия с факторами окружающей среды и вредными привычками становятся индивидуальным фактором риска. Целью проспективного исследования была оценка уровней АПФ и метаболитов оксида азота ($\text{NO}/\text{NO}_2/\text{NO}_3$) в крови в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ (dbSNP id: rs4646994), 894 T > G эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) (dbSNP id: rs1799983) в патогенезе ГЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ). Было выявлено, что наличие аллеля D (*ACE*) связано с высоким риском геометрических изменений ЛЖ и более высоким уровнем *ACE*. Наличие ТТ-генотипа гена, кодирующего *eNOS*, (ID/ТТ-гаплотип) ассоциировалось со снижением уровня метаболитов NO на 14,5% ($p < 0,05$). Отсутствие мутаций в гаплотипах (II/GG) являлось фактором защиты от ГЛЖ (отношение шансов (ОШ) 0,13, $p = 0,047$), при этом самый низкий уровень АПФ сопровождался более высокой концентрацией метаболитов NO ($p < 0,05$). Сочетание аллеля D + T в гаплотипах (ID/TG, DD/TG) повышало относительный риск развития ГКМП и АГ II и III стадии в 1,19–2,25 раза (ОШ 4,75–13,5, $p \leq 0,021$ – $0,001$), что подтверждалось тяжестью клинического течения и повышенным уровнем АПФ в сыворотке крови (у носителей DD/TG).

Другое российское исследование, посвященное полиморфизму гена *ACE* и его связи с ГЛЖ, а также

полиморфизму гена *NOS3*, открывает возможности для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения данного состояния [7–9].

Наиболее изученным является полиморфизм инсерции/делеции (I/D) в 16-м интроне гена *ACE*. Аллель D ассоциирован с повышенной активностью фермента и увеличением продукции ангиотензина II, что способствует ремоделированию миокарда и развитию ГЛЖ. Ген АПФ представляет большой интерес как ген-кандидат, определяющий генетическую предрасположенность человека к ГЛЖ, которая долгое время считалась конечной стадией ЭАГ, а не отдельным заболеванием, хотя на нее влияет уникальный набор гормональных, сосудистых и генетических факторов.

В одном из исследований попытались определить, могут ли два репрезентативных полиморфизма гена *ACE*, *ACE* I/D и 2350 G > A, которые, как известно, связаны с ЭАГ и оказывают весьма значимое влияние на уровни *ACE* в плазме крови, указывать на *ACE* как локус количественного признака ГЛЖ. Было проведено ретроспективное исследование методом «случай – контроль» двух полиморфизмов *ACE* среди 180 граждан (50 пациентов с ГЛЖ и 130 здоровых людей) из Объединенных Арабских Эмиратов – этнической группы, для которой характерно отсутствие употребления алкоголя и курения сигарет, чтобы выявить возможные корреляции с ГЛЖ. Однофакторный и многофакторный анализ методом логистической регрессии выявил связь между полиморфизмами *ACE* и ГЛЖ. Анализ гаплотипов дополнительно подтвердил это открытие. Полиморфизмы *ACE* I/D и *ACE* 2350 G > A находились в сильном неравновесном сцеплении и независимо ассоциировались с ГЛЖ. Это было первое исследование ассоциации полиморфизма *ACE* 2350 G > A с ГЛЖ; результаты показали, что этот полиморфизм, наряду с *ACE* I/D, связан с ГЛЖ [10].

В исследовании на японской популяции показано, что у женщин с АГ наличие генотипа DD связано с увеличенной толщиной межжелудочковой перегородки. На большой выборке японских пациентов была изучена связь полиморфизма вставки/делеции (I/D) гена АПФ с ГЛЖ у пациентов с ЭАГ. У женщин с ЭАГ генотип DD положительно коррелировал с толщиной межжелудочковой перегородки и отрицательно – с конечно-диастолическим размером ЛЖ, которые определяли с помощью эхокардиографии. У мужчин с ЭАГ генотип DD не коррелировал ни с одним эхокардиографическим параметром. Эти результаты указывали на то, что генотип DD является фактором риска развития ГЛЖ у японских женщин с ЭАГ, но не у японских мужчин [11].

Роль полиморфизма *ACE* подтверждается также в контексте постинфарктного ремоделирования. Генотип DD ассоциируется с более выраженным увеличением объема ЛЖ после ИМ. Процесс ремоделирования ЛЖ является одним из важных вторичных осложнений после острого ИМ (ОИМ). Однако мало что известно о взаимосвязи между ремоделированием ЛЖ и полиморфизмом гена АПФ, а также полиморфизмом гена, кодирующего *eNOS*. Коронарная ангиография и левожелудочковая вентрикулография проводились в течение 24 часов и 30 ± 7 дней после начала ОИМ. У всех

24 пациентов (57 ± 6 лет) был острый передний ИМ с поражением одного сосуда в левой передней нисходящей артерии и успешной реваскуляризацией в острой фазе. По полученным результатам показано, что дилатация ЛЖ связана с генотипом DD гена *ACE* после успешной реперфузионной терапии переднего ИМ. Таким образом, ренин-ангиотензиновая система может играть важную роль в ремоделировании ЛЖ после ИМ [12].

Также установлено, что у пациентов с генотипом DD гена *ACE* наблюдается меньшая регрессия ГЛЖ при лечении ингибиторами АПФ. В течение более двух лет 54 пациентам с гипертензией и умеренной или тяжелой ГЛЖ назначали терапию ингибиторами АПФ. Размеры сердца контролировали с помощью эхокардиографии до начала терапии и через один и два года лечения. Также контролировали активность АПФ в сыворотке крови и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в плазме – маркера ГЛЖ [13].

Был проведен метаанализ связи полиморфизма *ACE* D/I с эхокардиографической структурой ЛЖ. Вывели объединенные оценки для корреляции массы левого желудочка и ГЛЖ, диагностированной с помощью эхокардиографии, с полиморфизмом делеции/вставки в гене АПФ – АПФ D/I. В отношении массы ЛЖ наблюдался дефицит небольших исследований с нулевыми результатами, но в отношении ГЛЖ систематическая ошибка в исследованиях не обнаружена. По результатам анализа чувствительности подтверждена устойчивость гипотезы о том, что повышенная активность АПФ, связанная с аллелем D, ассоциирована с более высокой массой ЛЖ [14]. Также была изучена связь полиморфизма *ACE* D/I и гипертрофии ЛЖ у атлетов. Цель исследования – оценка роли полиморфизма гена рецептора ангиотензина типа 1 (*AGTR1*) (A1166C) в развитии ГЛЖ, опосредованной генотипом АПФ, у спортсменов на выносливость. В этом эксперименте участвовала группа из 74 белых здоровых мужчин-спортсменов в возрасте от 25 до 40 лет. Все они занимались в основном изотоническими видами спорта, тренируясь не менее десяти часов в неделю в течение не менее пяти лет. Генотип АПФ (аллели вставки (I) или делеции (D)) был установлен с помощью полимеразной цепной реакции (DD у 35, ID у 36 и II у 3). Не было обнаружено никакой разницы между двумя группами по возрасту, артериальному давлению, частоте сердечных сокращений и данным эхокардиографии. Индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) был значительно выше в группе DD, чем в группе ID ($p = 0,029$). У пациентов с ГЛЖ наблюдалось более длительное время изоволюметрической релаксации ЛЖ и более высокое конечно-систолическое напряжение стенки. Последнее тесно коррелировало с иММЛЖ ($r = 0,588$), особенно при наличии АПФ-DD + *AGTR1* + AC/CC ($r = 0,728$). Был сделан вывод: носители генотипа DD *ACE* чаще имели гипертрофию ЛЖ, особенно при одновременном наличии генотипов AC и CC гена *AGTR1*. иММЛЖ может быть больше при наличии полиморфизмов *ACE*-DD и *AGTR1*-AC/CC [15].

C. Newton-Cheh и соавт. с помощью генотипирования более 22 000 человек европейского происхождения выявили четыре генетических локуса, ассоциированных

с электрокардиографическими признаками ГЛЖ. Среди них – участки вблизи генов *SCN5A*, *PTGES3*, *IGF1R* и *NMB*. Наибольший интерес представляют *SCN5A*, участвующий в сердечной проводимости, и *IGF1R*, связанный с ростом миокардиальных клеток. Авторы подчеркивают, что, хотя выявленные однонуклеотидные полиморфизмы оказывают лишь небольшое влияние на фенотип, их изучение является перспективным направлением дальнейших исследований патофизиологических механизмов ГЛЖ. Особое внимание в исследовании уделено необходимости точной фенотипизации и изучения причины обнаруженных эффектов для разработки более эффективных стратегий лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Авторами сделан вывод о семейной предрасположенности к гипертрофии ЛЖ [16].

Были изучены предпосылки к развитию ГЛЖ у узбекских мужчин. Авторы исследования оценивали распространенность генетических полиморфизмов *ACE*/ID, *AGT*/M235T, *AT1R*/A1166C и *CYP11B2*/C344T и их связь с развитием ГЛЖ у узбекских мужчин с ЭАГ. Была выявлена корреляция между ЭАГ и полиморфизмами генов *ACE*/ID и *CYP11B2*/C344T у узбекских мужчин, с более высокими частотами аллеля D гена *ACE* и аллеля T гена *CYP11B2*. Полученные результаты свидетельствовали о связи полиморфизма *AGT*/M235T с развитием ГЛЖ у узбекских мужчин, сочетание аллелей D + 235T являлось наиболее неблагоприятной парой, связанной с развитием ГЛЖ. Носители аллеля D гена *ACE* и аллеля T гена *CYP11B2* имели более выраженную ГЛЖ [17].

Анализ полиморфизмов *ACE*, *NOS3* и других генов производился в популяции жителей Горной Шории (Россия). Целью было установить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3* с ГЛЖ у больных АГ среди коренного (шорцы) и некоренного населения Горной Шории (юг Западной Сибири). Была обнаружена ассоциация следующих изученных генов с развитием ГЛЖ: у шорцев это был ген *MTHFR* (логарифмически-аддитивная модель наследования), генотип A/G гена *ADRB1* (среди людей с нормальной массой тела), генотип I/D гена *ACE* (среди мужчин); у нешорцев – генотип D/D гена *ACE* (кодоминантная модель наследования), ген *NOS3* (логарифмически-аддитивная модель наследования). ГЛЖ у коренного населения чаще ассоциировалась с генотипом *ACE* I/I, тогда как у некоренного – с *ACE* D/D и вариациями *NOS3* [18].

В другом исследовании с участием шорцев ставилось целью оценить роль клинических и генетических факторов в прогрессировании ГЛЖ у пациентов с АГ по результатам пятилетнего динамического наблюдения когорты. Обследование коренного населения в Горной Шории проводилось в два временных периода: одномоментный (с 2013 по 2017 г.) и проспективный (с 2018 по 2020 г.). В исследование сплошным методом включено взрослое население (18 лет и старше), всего 901 человек, и выделена группа пациентов с АГ – 367 человек (40,7%). Сделан вывод, что выявленные ассоциации клинических и генетических факторов в когорте шорцев с ГЛЖ могут рассматриваться как предикторы

ремоделирования миокарда при АГ. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы РААС и эндотелиальной функции могут влиять на фенотип, создавая новые подходы к возможному прогнозированию неблагоприятных исходов [19].

В следующей работе Т.А. Мулеровой и соавт. проанализированы генетические предикторы регрессии ГЛЖ при антигипертензивной терапии в рамках пятилетнего проспективного исследования среди коренного населения Горной Шории. Была проведена оценка влияния клинико-генетических факторов и различных классов антигипертензивных препаратов на регресс ГЛЖ. В исследование включена та же когорта пациентов, что и в [19]: 901 пациент, из которых 263 с АГ были под динамическим наблюдением. Установлено, что регресс ГЛЖ ассоциирован с достижением целевых уровней артериального давления, применением комбинации блокаторов РААС и индапамида ретард, а также с генотипом I/I гена *ADRA2B* и генотипом 4b/4b гена, кодирующего eNOS. В то же время носительство генотипов D/D гена *ACE* и 4a/4a гена, кодирующего eNOS, коррелировало с отсутствием положительной динамики. Было показано, что носители D/D генотипа *ACE* и носители генотипа 4a/4a гена, кодирующего eNOS, имеют более выраженную отрицательную динамику по массе миокарда ЛЖ. Полученные данные подчеркивают важность учета генетических факторов при персонализированном выборе терапии для эффективного контроля ГЛЖ у пациентов с АГ [20].

Изучена связь между полиморфизмом вставки/делеции гена *ACE* (I/D) и ГЛЖ у пациентов с АГ и развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Исследование «случай – контроль» было проведено в Иранской университетской больнице. Выявлено, что у пациентов с АГ и развитием СНсФВ аллель D гена *ACE*, вероятно, связан с развитием ГЛЖ; с учетом отрицательного влияния ГЛЖ на диастолические свойства сердца это может указывать на роль генетических факторов в развитии СНсФВ у пациентов с АГ и служить предиктором риска развития этого заболевания. Наличие аллеля D гена *ACE* повышает риск развития ГЛЖ у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью [21].

Проведен метаанализ полиморфизма *ACE* rs4646994 для дальнейшего подтверждения связи между этим полиморфизмом и развитием ГКМП/дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Для поиска подходящих исследований были использованы базы данных PubMed, Embase, Chinese National Knowledge Infrastructure и Wanfang. Оценку качества включенных исследований проводили по шкале Ньюкасла – Оттавы. Авторы установили, что полиморфизм *ACE* rs4646994 увеличивает риск развития ДКМП/ГКМП у азиатов, но не у европейцев. Для подтверждения данных выводов и оценки взаимодействия генов с окружающей средой и связи полиморфизма *ACE* rs4646994 с развитием ДКМП/ГКМП необходимы дополнительные исследования «случай – контроль» [22]. В исследовании HyperGEN изучена роль метилирования ДНК в развитии ГЛЖ среди афроамериканцев с очень высоким риском развития ГЛЖ. Были использованы

данные метилирования и эхокардиографии 636 афроамериканцев, отобранных из Сети генетической эпидемиологии гипертензии (HyperGEN), для выявления дифференциально метилированных областей (ДМР), связанных с ГЛЖ. ДНК, выделенная из цельной крови, была проанализирована на массивах Illumina Methy450. Подобраны линейные смешанные модели для изучения ассоциаций между кометилированными областями и признаками ЛЖ. Сделан вывод о том, что вариации в метилировании генов *GSE1*, *PSMD7*, *DNHD1* связаны с развитием ГЛЖ у афроамериканцев [23].

Ген *NOS3* кодирует эндотелиальную синтазу оксида азота, которая отвечает за выработку NO – важного медиатора сосудистого тонуса и ингибитора гипертрофии кардиомиоцитов. Полиморфизм VNTR (4a/4b) и G894T данного гена связан с изменениями уровня продукции NO, что может приводить к нарушению вазодилатации и прогрессированию ГЛЖ. В отношении полиморфизма гена *NOS3* и его влияния на ГЛЖ отметим еще раз исследования Т.А. Мулеровой и соавт., где было показано, что аллель 4a *NOS3* повышает вероятность развития ГЛЖ [19] и что вариации *NOS3* могут влиять на эффективность антигипертензивной терапии: пациенты с гипертрофией ЛЖ, имеющие полиморфизм 4a/4a *NOS3*, продемонстрировали худший ответ на ингибиторы АПФ [20].

К. Voroniuk и соавт. исследовали эхокардиографические изменения у пациентов с ЭАГ с полиморфными вариантами генов *AGT* (rs4762), *GNB3* (rs5443). Выявлено, что такие генетические вариации влияют на морфологические изменения миокарда, особенно у женщин с АГ. Гиповитаминоз D также оказался связан с увеличением массы ЛЖ. Т-аллель генов *AGT* (rs4762) и *GNB3* (rs5443) связан с изменениями структуры миокарда у пациентов с АГ: были выявлены более толстые стенки ЛЖ, более высокая фракция выброса и более высокий индекс массы ЛЖ у женщин с геном *GNB3* (rs5443). Гиповитаминоз D у пациентов с ЭАГ сопровождается ремоделированием ЛЖ: увеличением размера левого предсердия, массы ЛЖ и иММЛЖ у женщин, а также снижением фракции выброса. Гипокальциемия в данном исследовании связана с меньшей толщиной стенок гипертрофированного миокарда ЛЖ у пациентов с ЭАГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем кальция в крови, а также с меньшим иММЛЖ и лучшей сократительной функцией ЛЖ, что подтверждает гипотезу об активном участии кальция в процессе ремоделирования и гипертрофии миокарда [24].

В одном из исследований оценивалась взаимосвязь между циркулирующими малыми интерферирующими РНК и ГЛЖ у пациентов с АГ. Среди 754 проанализированных микроРНК десять (miR-30a-5p, miR-let7c, miR-92a, miR-451, miR-145-5p, miR-185, miR-338, miR-296, miR-375 и miR-10) имели различную экспрессию у людей с ГЛЖ и без нее в исследуемой группе. Результаты многофакторного регрессионного анализа с поправкой на искажающие факторы показали, что три микроРНК (miR-145-5p, miR-451 и miR-let7c) независимо связаны с ГЛЖ и индексом массы ЛЖ в контрольной группе. С помощью анализа функционального обогащения

показано, что эти три микроРНК могут регулировать различные гены и пути, связанные с ремоделированием сердца. Кроме того, в лабораторных условиях эксперименты с использованием кардиомиоцитов показали, что трансфекция мимикрирующей молекулы miR-145-5p повышала экспрессию генов мозгового и предсердного натрийуретических пептидов, которые являются маркерами гипертрофии сердца, в то время как трансфекция анти-miR-145-5p подавляла экспрессию этих генов в ответ на воздействие норадреналина. Согласно полученным данным, уровни циркулирующих микроРНК, в частности miR-145-5p, miR-451 и miR-let7c, были связаны с развитием ГЛЖ у пациентов с АГ, что указывает на то, что эти микроРНК могут быть потенциальными циркулирующими биомаркерами или участвовать в ремоделировании ЛЖ, вызванном АГ [25].

Заключение

ГЛЖ представляет собой сложное полиэтиологическое состояние, возникающее в ответ на хронические гемодинамические перегрузки, опосредованное взаимодействием множества факторов – как внешних (образ жизни, медикаментозная терапия), так и внутренних (генетические и эпигенетические особенности). Результаты многочисленных исследований, проанализированных в статье, убедительно показывают, что молекулярно-генетические механизмы играют ключевую роль в патогенезе ГЛЖ, определяя как степень выраженности морфологических изменений миокарда, так и чувствительность к лечению. Особое внимание уделено полиморфизмам генов ACE (вставка/делеция, I/D) и NOS3 (G894T, VNTR 4a/4b). Наличие аллеля D гена ACE ассоциировано с повышенной активностью АПФ и повышенным синтезом ангиотензина II, способствующего фиброзу и росту кардиомиоцитов. Аналогично, наличие аллеля 4a и генотипа TT гена NOS3 приводит к снижению продукции оксида азота – важнейшего вазодилататора и ингибитора гипертрофии кардиомиоцитов. Эти полиморфизмы

достоверно связаны с риском развития ГЛЖ, степенью ее выраженности и меньшей обратимостью ГЛЖ при медикаментозной терапии, особенно ингибиторами АПФ. Результаты также указывают на этнические различия в распространенности и клинической значимости полиморфизмов, что подчеркивает необходимость учета популяционной специфики при генетическом тестировании и формировании персонализированных рекомендаций. В последние годы значительное внимание уделяется эпигенетическим механизмам, таким как метилирование ДНК и экспрессия микроРНК. Например, miR-145-5p, miR-let7c и miR-451 связаны с морфологическими изменениями миокарда и могут выступать как потенциальные биомаркеры ГЛЖ. Эти находки открывают новые направления в исследовании некодирующих РНК и эпигенетических регуляторов как терапевтических мишеней. Фармакогенетика – еще одно перспективное направление. Генетические вариации могут предопределять эффективность антигипертензивной терапии. Так, носительство генотипов D/D (ACE) и 4a/4a (NOS3) ассоциировано с худшим клиническим ответом, что обосновывает необходимость внедрения генетических данных при подборе терапии.

Таким образом, учет генетических и эпигенетических факторов позволяет глубже понять патогенез ГЛЖ, выявить группы высокого риска, прогнозировать эффективность лечения и внедрять персонализированные стратегии профилактики и лечения. В условиях растущей доступности молекулярно-генетических методов данные подходы могут стать основой прецизионной медицины в кардиологии и существенно повысить ее клиническую эффективность. ➤

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Литература

1. Viering D.H.H.M., van Borselen M.D., Deinum J., et al. Higher SBP in female patients with mitochondrial disease. J. Hypertens. 2022; 40 (5): 940–946.
2. Zhou M., Li T., Lv S., et al. Identification of immune-related genes and small-molecule drugs in hypertension-induced left ventricular hypertrophy based on machine learning algorithms and molecular docking. Front. Immunol. 2024; 15: 1351945.
3. Glavaški M., Velicki L., Vučinić N. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic foundations, outcomes, interconnections, and their modifiers. Medicina (Kaunas). 2023; 59 (8): 1424.
4. Goica E., Geiger M.A., Di Venanzio L., et al. Cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction: from molecular signatures to personalized treatment. Cardiovasc. Diabetol. 2025; 24 (1): 265.
5. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. Д.П. Зайпса и др.; пер. с англ. В 3 томах. Том 2. М.: Логосфера, 2023.
6. Степанов В.А., Пузырев К.В., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента и эндотелиальной синтазы оксида азота у людей с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией. Генетика. 1998; 34 (11): 1578–1581.
7. Рязанов А.С. Факторы развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией по данным длительного амбулаторного наблюдения: специальность 14.00.06: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
8. Рязанов А.С., Аракелянц А.А. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома. Терапевтический архив. 2003; 78 (3): 86–88.

9. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза. Терапевтический архив. 2000; 2: 72–77.
10. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2003; 2: 93–95.
11. Kimura M., Yokota M., Fujimura T., et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology*. 1997; 88 (4): 309–314.
12. He Y., Tomita Y., Kusama Y., et al. A role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *J. Nippon Med. Sch.* 2000; 67 (2): 96–104.
13. Kohno M., Yokokawa K., Minami M., et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. J. Med.* 1999; 106 (5): 544–549.
14. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., et al. Association of echocardiographic left ventricular structure with the ace D/I polymorphism: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2011; 12 (3): 243–253.
15. Di Mauro M., Izzicupo P., Santarelli F., et al. ACE and AGTR1 polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2010; 42 (5): 915–921.
16. Newton-Cheh C. What can genetic studies of left ventricular mass tell us? *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4 (6): 581–584.
17. Kurbanova D., Eliseyeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010; 38 (7): 466–472.
18. Барбараш О.Л., Мулерова Т.А., Максимов В.Н. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Роль генетического полиморфизма. *Кардиология*. 2018; 58 (9): 37–46.
19. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Цыганкова Д.П. и др. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2022; 16 (7): 145–152.
20. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Баздырев Е.Д. и др. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории. *Вестник современной клинической медицины*. 2022; 15 (5): 44–51.
21. Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open*. 2016; 6 (2): e010282.
22. Shen J., Qian X., Mei X., et al. Effect of rs4646994 polymorphism of angiotensin-converting enzyme on the risk of nonischemic cardiomyopathy. *Biosci. Rep.* 2021; 41 (12): BSR20211617.
23. Jones A., Patki A., Claas S., et al. Differentially methylated DNA regions and left ventricular hypertrophy in African Americans: a HyperGEN study. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (10): 1700.
24. Voroniuk K., Sydorchuk L., Repchuk Y., et al. Novel genetics and humoral prognostic markers of left ventricle hypertrophy in hypertensive patients. *J. Med. Sci.* 2024; 44 (1): 18–25.
25. Lopes E.C.P., Paim L.R., Carvalho-Romano L.F.R.S., et al. Relationship between circulating microRNAs and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 798954.

Molecular Genetic Aspects of Left Ventricular Hypertrophy: Knowledge Dynamics and Prospects for a Personalized Approach

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, I.A. Gordeeva^{1,2}, V.V. Dyatlovsky¹, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Aim. To analyze current literature on the molecular genetic mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) development, one of the most important manifestations of myocardial remodeling in arterial hypertension and other cardiac diseases.

Key points. The main attention is paid to the polymorphisms of the ACE (I/D) and NOS3 (G894T, VNTR 4a/4b) genes, their effect on the activity of angiotensin-converting enzyme and nitric oxide synthesis, respectively. Data on the relationship between genetic variants and the severity of LVH, response to antihypertensive therapy and individual predisposition in different ethnic populations (Russian, Japanese, Uzbek, African American) are presented. Epigenetic factors, including DNA methylation and expression of microRNAs (miR-145-5p, miR-let7c, miR-451, etc.), and their potential value as biomarkers are also considered.

Conclusion. The personalized approach to the treatment and prevention of LVH based on the patient's genetic and epigenetic characteristics is a promising direction that allows to increase the effectiveness of therapy, reduce the incidence of adverse reactions and optimize costs.

Keywords: left ventricular hypertrophy, ACE gene, I/D polymorphism, personalized medicine, pharmacogenetics

¹ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Клинико-диагностический
центр № 4
Департамента
здравоохранения
города Москвы

Эволюция представлений о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка и влиянии на них антиагрегантной терапии

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, Д.А. Ампарцумянц^{1,2}, М.В. Макаровская, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Ампарцумянц Д.А., Макаровская М.В. Эволюция представлений о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка и влиянии на них антиагрегантной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-48-54

Цель. Осветить в историческом аспекте представления о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и представить подходы к персонализированной антиагрегантной терапии.

Основные положения. Рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы тромбоцитарной гиперактивности, включая нарушения кальциевого гомеостаза, активность рецепторов факторов роста и влияние микроРНК. Особое внимание уделено проблеме остаточной реактивности тромбоцитов и индивидуальной резистентности к стандартным антиагрегантам (аспирин, клопидогрел). Обобщены данные о применении современных препаратов (тикагрелор, прасутрел) и значении персонализированного подхода к терапии.

Заключение. В обзоре подчеркнута необходимость комплексной оценки тромбоцитарной функции и молекулярных маркеров для повышения эффективности профилактики тромботических осложнений у пациентов с ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, агрегация тромбоцитов, антиагрегантная терапия, микроРНК, индивидуальный подход

Введение

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) представляет собой одно из наиболее значимых изменений миокарда, возникающих в ответ на длительное повышение артериального давления и другие кардиоваскулярные факторы риска, такие как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Развитие ГЛЖ сопровождается структурными и функциональными изменениями миокарда, включая гипертрофию кардиомиоцитов, увеличение межклеточного матрикса и фиброз. Эти процессы приводят к нарушению гемодинамики, ремоделированию сердечной мышцы и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть. Одним из патогенетических механизмов при ГЛЖ служит дисфункция тромбоцитов, выражающаяся в их повышенной агрегационной способности. Гиперактивность тромбоцитов способствует образованию тромбов в коронарных сосудах, что усугубляет ишемические повреждения и ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

По данным исследований показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, что связано с изменениями в рецепторном аппарате тромбоцитов, активацией внутриклеточных сигнальных путей и нарушением баланса вазоактивных веществ, таких как простациклин и тромбоксан. С учетом важности тромбоцитарной гиперактивности в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особую роль приобретает антиагрегантная терапия [4]. В частности, в 2001 г. было продемонстрировано влияние антиагрегантной терапии на снижение риска тромбообразования у данной категории пациентов, что стало важным этапом в развитии персонализированной терапии. Однако, несмотря на накопленные данные, механизмы агрегации тромбоцитов в условиях ГЛЖ и безболевой ишемии миокарда до сих пор требуют уточнения, особенно в свете современных молекулярных исследований и новых терапевтических стратегий. Введение в клиническую практику антиагрегантов, таких как аспирин, клопидогрел, тикагрелор и прасутрел, позволило значительно снизить риск тромбообразования и связанных с ним осложнений [5]. Однако эффективность

антиагрегантной терапии у пациентов с ГЛЖ остается недостаточно изученной, так как в данной популяции пациентов отмечается высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ), что снижает эффективность стандартных схем лечения [6]. Таким образом, изучение механизмов агрегации тромбоцитов при ГЛЖ и оценка эффективности различных схем антиагрегантной терапии является актуальной задачей современной кардиологии. Цель настоящего литературного обзора – анализ эволюции представлений о механизмах тромбоцитарной агрегации у пациентов с ГЛЖ, начиная с ранних исследований и заканчивая новейшими достижениями молекулярной биологии. Внимание акцентировано на молекулярных механизмах тромбоцитарной гиперактивности, генетических предикторах и современных подходах к персонализированной антиагрегантной терапии.

Анализ литературы проведен на основе публикаций, посвященных механизмам агрегации тромбоцитов, роли молекулярных маркеров, генетических предикторов и эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ГЛЖ. В качестве источников рассмотрены научные статьи по результатам российских и международных исследований за период 2001–2025 гг., опубликованные в рецензируемых медицинских журналах. При работе с источниками применены поисковые запросы по ключевым словам в базах данных РИНЦ, eLibrary, PubMed.

Исследования 2000–2009 гг.

В этот период были проведены важные исследования, которые установили связь между тромбоцитарной активностью, гипертрофией миокарда и сердечно-сосудистыми осложнениями. В работах российских и зарубежных ученых показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается высокая агрегация тромбоцитов, связанная с изменением внутриклеточных механизмов и повышенной чувствительностью к проагрегантным факторам. В частности, М. Шафер и соавт., изучавшие долгосрочные эффекты терапии каптоприлом у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС в течение 12 месяцев, отметили его влияние на снижение активности Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы тромбоцитов и уменьшение частоты стенокардических приступов. Данное исследование стало одним из первых, подтвердивших, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут снижать активацию тромбоцитов через воздействие на сосудистый эндотелий и внутриклеточные сигнальные пути [7].

В исследовании, посвященном агрегации тромбоцитов при ИМ, было выявлено, что уровень тромбоцитов напрямую коррелирует с вероятностью образования тромбов в левом желудочке, что подтверждает роль тромбоцитов в постинфарктном ремоделировании [8].

В дальнейших работах показано, что концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах и степень их агрегации были связаны с индексом ГЛЖ, что указывает на наличие общего патофизиологического механизма тромбоцитарной гиперактивности и миокардиальной гипертрофии. В этой связи можно выделить два исследования. В одном из них были изучены механизмы, регулирующие поток цитозольного кальция во время образования адгезионных контактов между тромбоцитами *in vitro*.

Продemonстрирована ключевая роль межклеточной кальциевой коммуникации в регулировании привлечения перемещающихся тромбоцитов в формирующиеся агрегаты [9]. Во втором исследовании сделан вывод, что внутриклеточный кальций (Ca^{2+}) может быть важным фактором, влияющим на спонтанно индуцированную АГ у крыс. Гиперактивность тромбоцитов, вызванная повышением Ca^{2+} , может способствовать развитию атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний. Картирование генетически идентичных замен показало, что хромосомный сегмент, включающий локус гена *SERCA 2*, отвечает за ослабление реакции кальция и агрегации тромбоцитов у гетерозиготных генетически идентичных крыс. Таким образом, этот хромосомный регион может способствовать развитию гипертензии и гипертрофии сердца, усиливая передачу потоков кальция у таких крыс [10].

Другим важным открытием стало выявление роли рецепторов фактора роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor, PDGF) в развитии ГЛЖ. Экспрессия белка рецептора PDGF-бета и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2 (ERK 1/2) и уровень фосфорилированной ERK 1/2 (pERK 1/2) в сердечных тканях 4- и 12-недельных крыс со спонтанно индуцированной гипертензией и соответствующих им по возрасту нормотензивных крыс Wistar-Kyoto группы контроля были исследованы с помощью вестерн-блоттинга. Было доказано, что стимуляция рецепторов фактора роста тромбоцитов усиливает процессы гипертрофии и фиброза, что может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности. Было показано, что после стимуляции PDGF за счет включения лейцина уровень белка pERK 1/2 значительно вырос. Эти результаты свидетельствуют о том, что рецептор PDGF-бета может играть важную роль в развитии гипертрофии миокарда таких крыс [11].

Также было установлено, что активность натрий-водородного обменника в тромбоцитах может служить маркером ремоделирования миокарда у пациентов с ГЛЖ. Натрий-водородный обменник является неотъемлемой частью процессов, способствующих росту клеток, и может приводить к развитию ГЛЖ. Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между активностью натрий-водородного обменника тромбоцитов и индексом массы левого желудочка [1]. Этот механизм открывает перспективы использования специфических ингибиторов натрий-водородного обменника для контроля гипертрофии сердца.

Влияние антигипертензивных препаратов на тромбоцитарную активность также стало важной темой исследований. Оценивалось защитное действие длительного лечения бета-блокатором бетаксололом на экспрессию гена А-цепи PDGF и гена трансформирующего фактора роста бета 1 в левом желудочке крыс с индуцированной солечувствительной АГ. Кроме того, оценивалась взаимосвязь между этими эффектами и ремоделированием коронарных микрососудов, экспрессией митоген-активируемых протеинкиназ (extracellular-signal regulated protein kinase, ERK) и экспрессией киназы p70S6. Было показано, что бета-блокатор бетаксолол подавляет экспрессию факторов роста в левом желудочке крыс со спонтанно индуцированной АГ, что приводит к уменьшению гипертрофии и снижению агрегации тромбоцитов [12].

Также изучены генетические маркеры и молекулярные механизмы ГЛЖ: применение новых статистических методов позволило выявить транскрипционные сигнатуры ГЛЖ у крыс с моделированной АГ. Был предложен новый статистический метод для идентификации совокупностей зависимых уровней экспрессии генов, а также для получения транскриптомных сигнатур известных подгрупп образцов. Он был применен к данным микрочипов образцов ткани левого желудочка, полученных у крыс с моделированной АГ, для идентификации транскриптомных сигнатур ГЛЖ в каждой модели. Этот метод позволил выявить среди огромного числа уровней экспрессии генов статистически значимые ассоциации. Это означает, что различные молекулярные механизмы, вовлеченные в ГЛЖ, могут быть идентифицированы и количественно оценены [13].

В период нулевых годов XXI в. российские ученые впервые обратили внимание на специфические механизмы тромбоцитарной агрегации у пациентов с ГЛЖ. У них наблюдалась высокая чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации, а также высокая спонтанная агрегация. Тяжесть ГЛЖ положительно коррелировала с активацией спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Эта зависимость не связана с артериальным давлением или длительностью заболевания. У пациентов с эпизодами безболевой ишемии миокарда наблюдался более выраженный подъем спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, чем у пациентов без таковых эпизодов. Длительный прием аспирина достоверно снизил спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, депрессию сегмента ST. Указанные изменения наблюдались как у пациентов с гипертонической болезнью, так и у пациентов с АГ и ГЛЖ [14, 15].

Исследования 2010–2019 гг.

Среди работ этого времени хотелось бы особо отметить два исследования, касавшиеся основных механизмов агрегации тромбоцитов. В первом из них сделан вывод о том, что повышенный уровень циркулирующих агрегатов моноцитов и тромбоцитов представляет собой один из самых надежных маркеров активации тромбоцитов; кроме того, авторы считают, что эти агрегаты также вносят вклад в патофизиологию атеротромботического заболевания. Предполагаемые механизмы, которые способствуют активации тромбоцитов при эссенциальной АГ, включают в себя эндотелиальную дисфункцию, повышенную нейрогуморальную (симпатической и ренин-ангиотензиновой систем) активность, снижение биосинтеза оксида азота, тромбоцитов и дегрануляцию тромбоцитов вследствие повышенного сдвига. Эффективность и безопасность антиагрегантной терапии у пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени и низким сердечно-сосудистым риском не изучены, что обуславливает отсутствие доказательной базы для ее применения в данной категории больных. Более того, альтернативные антиагрегантные средства с механизмом действия, отличным от ацетилсалициловой кислоты, такие как клопидогрел, были недостаточно изучены. Полученные экспериментальные данные свидетельствовали о том, что клопидогрел может оказывать дополнительный

защитный эффект по сравнению с аспирином у пациентов с АГ в силу воздействия на развитие атеросклеротического процесса [16].

Во втором исследовании было выявлено влияние гипертрофии на объемные характеристики тромбоцитов, что приводило к увеличению среднего объема тромбоцитов, коррелирующему с риском тромбоэмболических осложнений [17].

Изучена связь между гипертрофией левого желудочка и повышенной агрегацией тромбоцитов, что требовало усиленной антитромбоцитарной терапии. Так, после трансплантации сердца долгосрочная выживаемость снижалась в основном из-за развития особой формы ИБС – коронарной аллотрансплантационной васкулопатии (КАВ). По данным оптической когерентной томографии, использованной для визуализации стенки коронарной артерии, было показано, что слоистые фиброзные бляшки, напоминающие организованные сгустки, являются доминирующим компонентом бляшек в КАВ. Таким образом, тромбоз рассматривался как возможный механизм, способствующий развитию и прогрессированию КАВ. Был изучен антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты у таких пациентов [18].

Антиагрегантная терапия служит основным методом профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ГЛЖ, поэтому были исследованы такие антиагреганты, как клопидогрел. У значительного числа пациентов наблюдается повышенная активность тромбоцитов, несмотря на его прием. Тиенопиридины стали важными дополнительными препаратами для лечения пациентов с атеротромботическими заболеваниями, в том числе острым коронарным синдромом, другой сосудистой патологией в анамнезе, а также лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Несмотря на использование этих препаратов по отдельности или в комбинации, часть пациентов продолжала испытывать рецидивы заболевания. Резистентность к антиагрегантам связывали в том числе с неблагоприятными клиническими событиями. Одни исследователи предполагали, что значительная вариабельность индивидуальной реакции пациентов на антиагрегантные препараты обусловлена использованием различных лабораторных тестов. Другие связывали низкий статус реагирования с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий (ССС). Таким образом, понимание механизмов, лежащих в основе неэффективности лечения, и терапевтических схем, необходимых для их устранения, имело важное клиническое значение и стало областью новых исследований [19]. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) аспирином и клопидогрелом оказалась эффективной при лечении пациентов с левожелудочковым вспомогательным устройством (ЛВУ), но требовала индивидуального подбора дозировок. Неблагоприятные события, например, риск кровотечений, вызванные антикоагулянтной и антиагрегантной терапией при использовании ЛВУ, были очень распространены, поэтому следовало снизить их число. М. Attisani и соавт. в 2010 г. сообщили об успешном опыте использования низкой дозы ДАТ у пациентов, которым была предоставлена система механической поддержки сердца INCOR в качестве пути к трансплантации.

Было доказано, что ДАТ позволяет снизить дозу антиагрегантных препаратов, избегая осложнений, связанных с избыточностью или недостаточностью их введения [20]. Резистентность или сниженный ответ на антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелом являлись клинически значимым фактом, который необходимо учитывать для осуществления надлежащей индивидуальной тактики лечения. В одном из исследований были рассмотрены причины слабого ответа и неудачи лечения при приеме аспирина и клопидогрела [21].

У пациентов с ЛВУ и аллергией на аспирин выбор эффективной антитромбоцитарной терапии остается сложной задачей. F. Consolo и соавт. исследовали связь антитромботического эффекта клопидогрела и тикагрелора у пациента с ЛВУ и аллергией на аспирин с помощью модифицированного теста генерации тромбина, который позволил выборочно учесть вклад тромбоцитов в генерацию тромбина. Согласно полученным результатам, отмечена повышенная антитромботическая эффективность тикагрелора, благодаря которой пациент прожил более 300 дней без тромбоэмболических осложнений. Это исследование помогло выяснить причины индивидуально слабого ответа на лечение препаратами путем специальной оценки функции тромбоцитов, опосредованной лекарственными средствами [22].

По данным многочисленных исследований известно, что определенные группы пациентов, получающих стандартные дозы клопидогрела и аспирина, не реагируют на терапию адекватно, и у многих из них происходят неблагоприятные ССС. Риск тромбоза стента и ишемических осложнений выше у пациентов с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, тромбоцитозом, сниженной систолической функцией левого желудочка с фракцией выброса менее 30%, наличием нескольких стентов, а также более длинных и тонких стентов. Особенно важно оценить ответ на терапию клопидогрелом у таких больных и выбрать адекватное антиагрегантное лечение. Это стало возможным благодаря проведению тестов на функцию активности тромбоцитов. Такая диагностика также необходима пациентам с повышенным риском кровотечения: пожилым людям, с низкой массой тела, анемией, тромбоцитопенией, почечной недостаточностью, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе или в настоящее время, коагулопатией или заболеванием печени.

Тесты на функцию тромбоцитов необходимы для оценки времени подготовки и проведения хирургических вмешательств или инвазивных диагностических процедур у пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Эти тесты можно применять для мониторинга эффектов терапии, в том числе при кровотечениях из-за дисфункции тромбоцитов [23].

В ряде исследований было показано, что на эффективность ДАТ влияли гендерные различия. Антиагрегантная терапия считается стандартной процедурой при атеросклеротических сердечном-сосудистых заболеваниях, но эта терапия имеет ограниченный эффект. Важными факторами, связанными с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте или клопидогрелу, являются пол и/или провоспалительный статус, возможно, связанный

с мембранными микрочастицами (ММ). Есть предположения, что у женщин наблюдается худший ответ на ДАТ по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с более высокой реактивностью тромбоцитов и более выраженным провоспалительным статусом. А у мужчин может быть повышенная концентрация ММ, которая вместе с сопутствующей гипертриглицеридемией обуславливает резистентность к клопидогрелу [24]. Антиагрегантная терапия играет ключевую роль в профилактике этих состояний, однако индивидуальная вариативность ответа на терапию требует персонализированного подхода. Были показаны лучшие результаты при лечении новыми антиагрегантами (prasugrel, ticagrelor) по сравнению с традиционной ДАТ, но необходимо дальнейшее изучение отклика при приеме этих препаратов у пациентов с ГЛЖ.

Современные исследования 2020–2025 гг.

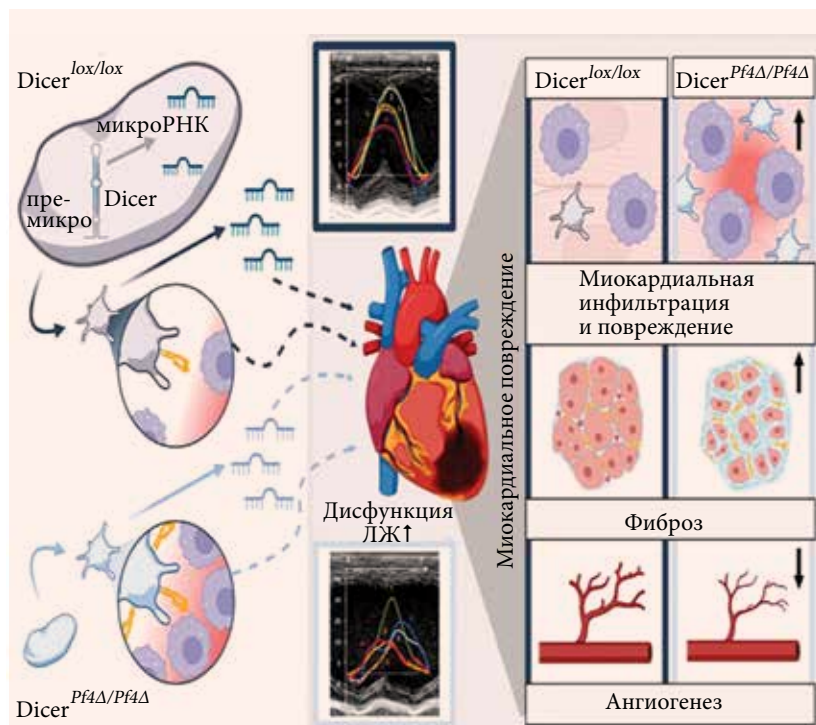
В этот период появились новые методы оценки агрегации тромбоцитов, включая многофакторный анализ функции тромбоцитов. Антиагрегантная терапия нацелена на различные пути активации тромбоцитов: возбуждение рецепторов к тромбоксану A₂, сигнализацию, опосредованную аденозиндифосфатом и интегрином α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), стимуляцию рецепторов PAR-1 и фосфоэстеразы. Выяснилось, что межлекарственные взаимодействия антиагрегантных средств (ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), ингибиторов протонной помпы (омепразола), ибупрофена и морфина приводят к ослабленному антиагрегантному эффекту. С помощью методов оценки функции тромбоцитов и генетического тестирования, шкал оценки высокого риска кровотечений (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, ARC-HBR), риска геморрагических осложнений при ДАТ (PRECISE-DAPT) и шкалы ишемического риска Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) можно подобрать персонализированную антиагрегантную терапию. Высокая реактивность тромбоцитов во время лечения представляет собой ключевую проблему при остром инфаркте миокарда (ИМ) со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМсПСТ). Стало известно, что стратегия лечения, включающая раннее начало внутривенного введения антиагрегантного средства, может помочь устранить недостаточное ингибирование тромбоцитов у пациентов с высоким ишемическим риском и ИМсПСТ [25].

Полученные данные свидетельствуют о том, что ВОРТ ассоциируется с недостаточным эффектом стандартной антиагрегантной терапии, особенно у пациентов с ГЛЖ и ИБС. Целью исследования T. Pronko и соавт. 2022 г. была оценка частоты ВОРТ у больных с инфарктом миокарда без патологического зубца Q (He-Q-ИМ) в зависимости от возраста и особенностей терапии в разные периоды после начала ИМ. Динамика изменений коагулограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах и в подгруппах с различной терапией носила схожий характер. Был выявлен высокий процент больных с He-Q-ИМ, ассоциированный с недостаточным ответом на прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в разные сроки после начала

ИМ. Различий параметров агрегации в зависимости от возраста пациентов, вида лечения (консервативное или ЧКВ) и типа имплантированных стентов не было выявлено [6].

P. Adamski и соавт. исследовали новые антиагрегантные препараты, тикагрелор и прасутрел, которые показали более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом. Современное антиагрегантное лечение при остром ИМ (ОИМ) основано на действии одного из двух блокаторов рецепторов P2Y₁₂, прасутреле или тикагрелоре. Ученые сравнивали суточную вариабельность реактивности тромбоцитов у пациентов, получавших прасутрел и тикагрелор в начальной фазе поддерживающей терапии после ОИМ. При приеме тикагрелора продемонстрирована большая суточная вариабельность агрегации тромбоцитов, чем при приеме прасутреля, во время начальной поддерживающей фазы лечения ОИМ, и это было связано с непрерывным увеличением ингибирования тромбоцитов после утренней поддерживающей дозы. Оба препарата обеспечивали адекватный антиагрегантный эффект вскоре после ОИМ [5].

При исследовании более новых антиагрегантов – прасутреля и тикагрелора, принимаемых пациентами с ИБС, резистентными к традиционной терапии или получавшими консервативное лечение, были получены лучшие результаты по сравнению с клопидогрелом [26]. Однако у значительного числа пациентов были отмечены новые нежелательные события, связанные с неполным ингибированием тромбоцитов, что могло быть вызвано взаимодействием не изученных на тот момент механизмов.



МикроРНК, выделяемые тромбоцитами, регулируют ремоделирование сердца после ишемии миокарда. Адаптировано из [28]

Благодаря транскриптомному анализу тромбоцитов был разработан новый тест их реактивности (Platelet Reactivity Expression Score, PRESS), с помощью которого можно прогнозировать ССС. В настоящее время ни один рутинный клинический тест не может идентифицировать людей с гиперреактивными тромбоцитами. Разработка такого диагностического теста позволила бы подобрать указанной группе пациентов антиагрегантную терапию для снижения риска ССС. Целью исследования J.S. Berger и соавт. 2024 г. была разработка диагностического инструмента для определения гиперреактивности тромбоцитов и риска ССС. С помощью данных, которые были получены в результате анализа транскриптома тромбоцитов, можно идентифицировать лиц с гиперреактивными тромбоцитами и повышенным риском ССС [27].

Известно, что микроРНК тромбоцитов играют ключевую роль в ремоделировании миокарда после ишемии, что открывает новые перспективы для таргетной терапии (рисунок) [28].

Тромбоциты могут инфильтрировать ишемический миокард и все чаще признаются критически важными регуляторами воспалительных процессов во время ишемии – реперфузии миокарда. Тромбоциты содержат большое разнообразие микроРНК, которые при определенных условиях, таких как ишемия миокарда, могут экспортироваться в окружающие клетки или высвобождаться в микросреду. В недавних исследованиях продемонстрировано, что тромбоциты активно взаимодействуют с циркулирующим пулом микроРНК, обладающих потенциалом пока еще не открытых регуляторных функций. Исследование J.P. Schütte и соавт. было направлено на определение роли микроРНК, полученных из тромбоцитов, в повреждении миокарда и восстановлении после ишемии – реперфузии миокарда. Были исследованы мыши с мегакариоцитарно-тромбоцитарным специфичным нокаутом рибонуклеазы Dicer, обрабатывающей пре-микроРНК. Данное исследование раскрыло ключевую роль микроРНК, полученных из тромбоцитов, в клеточных процессах ремоделирования левого желудочка после смоделированного ИМ, вызванного временной перевязкой левой коронарной артерии. Нарушение механизма обработки микроРНК в тромбоцитах путем удаления Dicer привело к усилению воспаления миокарда, нарушению ангиогенеза и ускоренному развитию фиброза сердца, что вызвало увеличение размера ИМ к седьмому дню, которое сохранялось до 28-го дня. Ухудшение ремоделирования сердца после ИМ у мышей с удалением Dicer, специфичным для тромбоцитов, привело к усилению образования фиброзных рубцов и заметному увеличению дефекта перфузии апикальной и переднебоковой стенки на 28-й день после ИМ. В целом это привело к нарушению функции левого желудочка и затруднило долгосрочное восстановление сердца после экспериментального ИМ и реперфузионной терапии. Лечение тикагрелором, антагонистом P2Y₁₂-рецептора, полностью обратило вспять повреждение миокарда и неблагоприятное ремоделирование сердца, наблюдаемое у мышей [28]. Таким образом, была раскрыта роль микроРНК, полученных из тромбоцитов, в воспалении миокарда и процессах

структурного ремоделирования после ишемии – реперфузии миокарда. Исследования в этой области были продолжены другими учеными [29–34].

Заключение

Результаты анализа современной научной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи между активацией тромбоцитов и развитием ГЛЖ. В исследованиях начала 2000-х гг. была заложена основа для понимания патогенетических механизмов тромбоцитарной гиперактивности и показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, не всегда напрямую связанная с уровнем артериального давления. Механизмы, лежащие в основе данной гиперактивности, включают нарушения внутриклеточного кальциевого гомеостаза, активность натрий-водородного обменника и вовлечение рецепторов фактора роста тромбоцитов.

В 2010–2020 гг. большое внимание уделялось исследованию ВОРТ и ограничений стандартной антиагрегантной терапии. Установлено, что, несмотря на применение двойной терапии аспирином и клопидогрелом, у значительной части пациентов отмечают недостаточное снижение тромбоцитарной активности, что связано с вариабельностью индивидуального ответа и гендерными различиями. Исследования эффективности новых агентов, таких как тикагрелор и прасугрел, подтвердили преимущества

их использования у пациентов с резистентностью к традиционной терапии.

Молекулярные исследования последних пяти лет обозначили новый вектор развития кардиологии – таргетной и персонализированной антиагрегантной терапии. Современные диагностические технологии, включая транскриптомный анализ тромбоцитов и оценку микроРНК, позволили выявить пациентов с гиперреактивными тромбоцитами и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Особенно перспективным направлением стало изучение роли тромбоцитарных микроРНК в ремоделировании миокарда после ишемии.

Таким образом, накопленные данные доказывают, что тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе ГЛЖ и ее осложнений. Высокая индивидуальная вариабельность тромбоцитарной реактивности требует внедрения персонализированных схем терапии, основанных на молекулярной и функциональной диагностике. Будущее антиагрегантной терапии – за комбинированным использованием современных препаратов и инновационных диагностических подходов. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Литература

1. Khong T.K., Sagnella G.A., Markandu N.D., et al. Platelet sodium-hydrogen exchanger activity and left ventricular mass. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15 (8): 523–527.
2. Khodadi E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020; 20 (1): 1–10.
3. Tian Y., Zong Y., Pang Y., et al. Platelets and diseases: signal transduction and advances in targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025; 10 (1): 159.
4. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis-from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (21): 12772.
5. Adamski P., Barańska M., Ostrowska M., et al. Diurnal variability of platelet aggregation in patients with myocardial infarction treated with prasugrel and ticagrelor. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 1124.
6. Pronko T., Snezhitskiy V., Kapytskiy A. High residual platelet reactivity in patients with non-q myocardial infarction. *J. Grodno State Med. Univers.* 2022; 20 (2): 152–158.
7. Шафер М., Гульятеева Э., Гапон Л., Алфимова Т. Отдаленные эффекты терапии каптоприлом на течение стабильной стенокардии напряжения и структурно-функциональные характеристики тромбоцитов у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2001; 73 (7): 64–67.
8. Хайруллина С.Г. Динамика изменения агрегации тромбоцитов при применении ацетилсалициловой кислоты в малых дозах у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда: специальность 14.00.05: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005.
9. Nesbitt W., Giuliano S., Kulkarni S., et al. Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth. *J. Cell Biol.* 2003; 160: 1151–1161.
10. Ohno Y., Ando Y., Maruyama T., et al. Congenic substitution mapping for intracellular Ca²⁺ in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (2): 172–176.
11. Liu J., Bai H., Xing D.Q., et al. Role of platelet-derived growth factor receptor-mediated signal transduction in myocardial hypertrophy of spontaneously hypertensive rats. *Sheng Li Xue Bao.* 2002; 54 (2): 159–164.
12. Kobayashi N., Nakano S., Mori Y., et al. Betaxolol inhibits extracellular signal-regulated kinase and P70S6 kinase activities and gene expressions of platelet-derived growth factor A-chain and transforming growth factor-beta1 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2002; 25 (2): 211–219.
13. Cerutti C., Kurdi M., Feghali R.El., et al. Transcriptome of left ventricular tissue in genetically hypertensive rats: statistical aggregation of gene expression levels to identify signatures. *J. Hypertens.* 2004; 22: S15.

14. Рязанов А.С., Габбасов З.А., Юренев А.П. Агрегация тромбоцитов у больных с различными формами гипертрофии левого желудочка и ее изменения в отдаленные сроки наблюдения и лечения. *Терапевтический архив*. 2000; 72 (11): 50–54.
15. Gkaliagkousi E., Passacuale G., Douma S., et al. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23 (3): 229–236.
16. Taşolar H., Çetin M., Balli M. Relationship between mean platelet volume and hypertrophic cardiomyopathy. *Angiology*. 2014; 65 (9): 851.
17. Рязанов А.С. Факторы развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией по данным длительного амбулаторного наблюдения: специальность 14.00.06: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
18. Bjerre K., Clemmensen T., Berg K., et al. Heart transplant recipients with cardiac allograft vasculopathy have increased platelet aggregation before and after low-dose aspirin therapy. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (Suppl. 1): ehz747.0072.
19. Koenig G., Gurm H. Resistance to antiplatelet drugs. *Contemporary Cardiology*. 2010.
20. Attisani M., Centofanti P., Torre M., et al. Safety and effectiveness of low dosing of double antiplatelet therapy during long-term left ventricular support with the INCOR system. *J. Artificial Organs*. 2010; 13: 202–206.
21. Del Castillo-Carnevali H., Alonso V.B., Sabán-Ruiz J., Gómez J.L. Poor response to antiplatelet drugs. An important issue in drug-eluting stents. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013; 8 (4): 340–349.
22. Consolo F., Pozzi L., Sferrazza G., et al. Which antiplatelet therapy in patients with left ventricular assist device and aspirin allergy? *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (2): e47–e49.
23. Jovanovic L., Antonijevic N., Novakovic T., et al. Practical aspects of monitoring of antiplatelet therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2017; 43 (1): 14–23.
24. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S., et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 69 (4): 595–605.
25. Gelbenegger G., Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022; 15: 1177–1197.
26. Gangavarapu R., Mahmud S.A., Manandhar A., et al. Comparative efficacy and safety of novel antiplatelets and standard therapy in patients with coronary artery disease. *Cureus*. 2024; 16 (10): e71333. doi:10.7759/cureus.71333.
27. Berger J.S., Cornwell M.G., Xia Y. et al. A Platelet Reactivity Expression Score derived from patients with peripheral artery disease predicts cardiovascular risk. *Nat. Commun.* 2024; 15 (1): 6902.
28. Schütte J.P., Manke M.C., Hemmen K., et al. Platelet-derived microRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia. *Circ. Res.* 2023; 132 (7): e96–e113.
29. Ramanujam D., Schön A.P., Beck C., et al. MicroRNA-21-dependent macrophage-to-fibroblast signaling determines the cardiac response to pressure overload. *Circulation*. 2021; 143 (15): 1513–1525.
30. Manke M.C., Geue S., Coman C., et al. ANXA7 regulates platelet lipid metabolism and Ca²⁺ release in arterial thrombosis. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): 494–507.
31. Borst O., Gawaz M. Glycoprotein VI – novel target in antiplatelet medication. *Pharmacol. Ther.* 2021; 217: 107630.
32. Sapp R.M., Chesney C.A., Springer C.B., et al. Race-specific changes in endothelial inflammation and microRNA in response to an acute inflammatory stimulus. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320 (6): H2371–H2384.
33. Khodadi E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020; 20 (1): 1–10.
34. Kovacevic M., Pompei G., Kunadian V. Tailoring antiplatelet therapy in older patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2023; 34 (1): 2285446.

Evolution of Ideas about the Mechanisms of Platelet Aggregation in Patients with Left Ventricular Hypertrophy and the Effect of Antiplatelet Therapy

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, D.A. Ampartsumyants^{1,2}, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Aim. To highlight the historical understanding of the mechanisms of platelet aggregation in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) and to present approaches to personalized antiplatelet therapy.

Key points. The molecular and cellular mechanisms of platelet hyperactivity are considered, including calcium homeostasis disorders, growth factor receptor activity and the influence of microRNA. Particular attention is paid to the problem of residual platelet reactivity and individual resistance to standard antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel). Data on the use of modern drugs (ticagrelor, prasugrel) and the importance of a personalized approach to therapy are summarized.

Conclusion. The review emphasizes the need for a comprehensive assessment of platelet function and molecular markers to improve the effectiveness of thrombotic complications prevention in patients with LVH.

Keywords: left ventricular hypertrophy, platelet aggregation, antiplatelet therapy, microRNA, individual approach

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ

Конгресс в честь члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук,
профессора, заслуженного деятеля науки РФ
Семиглазова Владимира Федоровича

Место проведения:

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Москва, ул. Академика Опарина, 4, м. «Коньково»

Онлайн-трансляция

www.rosors.com



18-20
ФЕВРАЛЯ
2026

Регистрация на сайте **rosors.com**

Участие в конгрессе для врачей бесплатное

Необходима предварительная регистрация

Целевая аудитория

- АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ
- ОНКОГИНЕКОЛОГИ
- МАММОЛОГИ
- СПЕЦИАЛИСТЫ КТ
И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ
- РАДИОЛОГИ
- ХИМИОТЕРАПЕВТЫ
- ПЛАСТИЧЕСКИЕ ХИРУРГИ
- ПАТОМОРФОЛОГИ
- ЦИТОЛОГИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
ФАРМАКОЛОГИ
- ОРГАНИЗАТОРЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Организаторы



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России



Российская
академия
медицинских наук



РОСОРС

Российское общество специалистов
по профилактике и лечению
опухолей репродуктивной
системы



Национальный медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова



Российское
общество
онкомаммологов

Контактное лицо: **Виктория Горелова** / +7 985 212-56-57 / info@rosors.com

¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Городская клиническая
больница № 1
им. Н.И. Пирогова,
Москва

³ Московский областной
научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

⁴ Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального
образования,
Москва

⁵ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

Высокочувствительный тропонин в диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Б.Д. Лиджиева^{1,2}, Н.А. Потемкина, к.м.н.³, Т.А. Старовойтова, д.м.н., проф.^{2,4},
А.Д. Эрлих, д.м.н., проф.⁵, Д.Ю. Щекочихин, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Булгун Дольгановна Лиджиева, lidzhieva.b21@gmail.com

Для цитирования: Лиджиева Б.Д., Потемкина Н.А., Старовойтова Т.А. и др. Высокочувствительный тропонин в диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 56–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-56-63

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации в мире. Острый коронарный синдром (ОКС) – неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и лечения. Оптимизация диагностического процесса при подозрении на ОКС имеет ключевое значение для снижения летальности, предотвращения осложнений и рационального использования ресурсов здравоохранения. Классическая диагностическая триада ОКС включает характерную клиническую картину, изменения на электрокардиограмме и повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров. Внедрение в клиническую практику высокочувствительных тестов на сердечные тропонины (hs-cTn) позволило существенно повысить точность, скорость и безопасность диагностики инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Актуальные рекомендации Европейского общества кардиологов 2020 г. (обновление в 2023 г.) предусматривают использование hs-cTn в составе ускоренных диагностических протоколов с последовательным определением уровня биомаркера в первые часы после госпитализации пациента, что обеспечивает надежную стратификацию риска.

В статье обобщены современные данные о применении высокочувствительного тропонина в ранней диагностике и стратификации риска при ОКС без подъема ST, а также проанализированы методы адаптации ускоренных алгоритмов к клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, высокочувствительный тропонин

Введение

По данным Минздрава России и Росстата, ежегодно в нашей стране регистрируется свыше 520 000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС), причем почти половина из них – без подъема сегмента ST [1]. Согласно данным Global Burden of Disease (2019), ишемическая болезнь сердца и ОКС остаются ведущими причинами смерти.

ОКС без подъема сегмента ST включает две нозологические формы – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию. Дифференциальная диагностика указанных состояний имеет принципиальное значение для определения тактики лечения и прогноза [2].

Всем пациентам с подозрением на ОКС необходимо выполнить 12-канальную электрокардиографию

(ЭКГ) в течение десяти минут с момента госпитализации. В отсутствие подъема ST ключевым инструментом становится определение уровня сердечного тропонина [3].

Согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда [3], повышение или динамика уровня тропонина на фоне клинических признаков ишемии является обязательным диагностическим критерием. Тропонины высвобождаются из поврежденных кардиомиоцитов и обладают высочайшей кардиоспецифичностью, значительно превосходя по диагностической ценности традиционные маркеры, например креатинкиназу и ее изофермент КК-МВ [4].

Внедрение высокочувствительных тестов на сердечные тропонины (hs-cTn) сделало возможным выявление концентрации биомаркера на уровне ниже 99-го перцентиля верхней референсной границы (ВРГ) с коэффициентом вариации $\leq 10\%$, что существенно повысило точность диагностики даже на раннем сроке ишемии [5]. Высокочувствительные маркеры способны обнаруживать измеряемые концентрации тропонина более чем у 50% здоровых лиц, что позволяет оценивать минимальные изменения уровня биомаркера, необходимые для применения ускоренных алгоритмов.

Аналитические характеристики hs-cTn обеспечивают ряд важных клинических преимуществ [5]:

- существенное сокращение «слепого периода» после начала повреждения кардиомиоцитов;
- значительное повышение диагностической чувствительности при раннем обращении пациента за специализированной помощью;
- возможность точной количественной оценки динамики биомаркера за короткий промежуток времени.

Традиционные диагностические протоколы, основанные на использовании тропониновых тестов предыдущих поколений, требовали серийного определения биомаркера с интервалом 3–6 часов [6]. Такой подход значительно увеличивал длительность пребывания пациентов в отделениях неотложной помощи и создавал избыточную нагрузку на систему здравоохранения. С внедрением высокочувствительных тропониновых тестов стала возможной разработка ускоренных алгоритмов диагностики (0/1 ч, 0/2 ч, 0/3 ч), с помощью которых классифицировать пациентов по степени риска можно на раннем сроке ишемии.

В настоящее время ускоренные диагностические протоколы определения hs-cTn признаны международными руководствами стандартом диагностики ОКС без подъема сегмента ST [2]. Правильное использование этих алгоритмов требует понимания их аналитических особенностей, клинической ценности и ограничений, а также учета специфики организации медицинской помощи в конкретных условиях.

Современные ускоренные алгоритмы диагностики ОКС

Европейское общество кардиологов (ESC) в рекомендациях по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST предлагает несколько валидированных ускоренных алгоритмов [2].

Алгоритм ESC 0/1 ч

Алгоритм ESC 0/1 ч основан на серийном определении уровня hs-cTn во время госпитализации и через час после поступления в стационар, что позволяет разделить пациентов на три диагностические категории: rule-out, observe и rule-in [7].

Ключевые преимущества данной стратегии подтверждены в многоцентровом исследовании TRAPID-AMI [8], в котором безопасная классификация пациентов по уровню риска была достигнута в 77% случаев уже в первые два часа после госпитализации.

Позднее в проспективном когортном исследовании J. Boeddinghaus и соавт. продемонстрировали, что отрицательная прогностическая ценность алгоритма превышает 99%, что делает его надежным инструментом раннего исключения инфаркта миокарда [9]. Актуальные данные, полученные J. Lehmacher и соавт., подтвердили высокую воспроизводимость результатов при использовании тест-системы Access hs-cTnI (Beckman Coulter, США) [10]. Отрицательная прогностическая ценность алгоритма составила 99,3% (95%-ный доверительный интервал 99,0–99,5), положительная – 74,6%. Авторы подчеркнули, что высокая диагностическая точность сохраняется только при использовании валидированных аналитических платформ, поскольку пороговые значения hs-cTn строго тест-специфичны и не могут быть экстраполированы на другие системы.

В зависимости от результатов пациенты классифицируются на три группы:

- 1) rule-out (исключение ОКС, возможна выписка): при продолжительности болевого синдрома свыше трех часов и крайне низком (или неопределяемом) уровне hs-cTn при госпитализации, а также в отсутствие значимого прироста показателя через час инфаркт миокарда может быть исключен с высокой степенью достоверности. Отрицательная прогностическая ценность метода превышает 99% [9]. После исключения других потенциально опасных состояний возможны ранняя выписка и амбулаторное дообследование, что позволяет оптимизировать использование ресурсов стационара;
- 2) observe (наблюдение, требуются дополнительные исследования): пациенты, не соответствующие критериям исключения или подтверждения инфаркта миокарда, составляют промежуточную группу с повышенным риском неблагоприятных исходов [11]. Таким пациентам показаны повторное измерение уровня hs-cTn через три часа, выполнение эхокардиографии и оценка риска по шкале GRACE (Global Registry of Acute

Coronary Events). Дальнейшая тактика определяется результатами дополнительного обследования: при высокой вероятности ОКС без подъема сегмента ST выполняют инвазивную ангиографию, при низкой применяют неинвазивные методы визуализации;

- 3) rule-in (подтверждение ОКС, требуется госпитализация и лечение): на основании высокого исходного уровня hs-cTn или его значительного прироста за первый час с момента поступления в стационар пациентов относят к зоне подтверждения диагноза.

Положительная прогностическая ценность метода достигает 70–75% [9]. В ряде случаев при подтвержденном повышении уровня тропонина выявляются другие критические патологии, требующие неотложной госпитализации. Речь, в частности, идет о миокардите, синдроме такоцубо, тромбоэмболии легочной артерии, декомпенсации сердечной недостаточности.

Алгоритм ESC 0/2 ч

Алгоритм ESC 0/2 ч представляет собой оптимальную альтернативу, если соблюсти часовой интервал в рамках алгоритма 0/1 ч не представляется возможным. По структуре алгоритм 0/2 ч аналогичен алгоритму 0/1 ч, однако повторный забор крови проводится через два часа, а пороговые значения высокочувствительного тропонина адаптированы к увеличенному временному интервалу [2].

Подобная диагностическая стратегия рекомендована ESC как равноценная альтернатива алгоритму 0/1 ч (класс рекомендации – I) [2]. Особую ценность этот подход представляет в условиях высокой нагрузки на отделения неотложной помощи, когда соблюдение часового интервала между заборами крови затруднено из-за организационных или логистических факторов.

Крупномасштабное исследование с участием свыше 100 000 пациентов продемонстрировало высокие диагностические характеристики 0/2 ч-алгоритма: отрицательная предсказательная ценность составила 99,7%, положительная – 68% [12].

Исследование, в котором использовали тест-систему Hybiome hs-cTnI (Suzhou Hybiome Biomedical Engineering, Китай), подтвердило высокую эффективность 0/2 ч-модели в азиатской популяции: чувствительность составила 93,3%, общая диагностическая точность – 89%. [13]. Эти результаты демонстрируют воспроизводимость характеристик алгоритма в популяциях разного этнического состава.

Алгоритм успешно валидирован в крупных многоцентровых когортах [12, 14, 15], что обеспечивает высокую степень доказательности его применения. Как и в случае с алгоритмом 0/1 ч, особое внимание следует уделять использованию именно тех тест-систем и пороговых значений, которые были специфически валидированы для протокола 0/2 ч.

Алгоритм ESC 0/3 ч

Алгоритм ESC 0/3 ч – первый ускоренный диагностический протокол, предложенный ESC в 2011 г. [16]. Этот подход стал важным шагом в эволюции диагностики инфаркта миокарда, впервые позволив сократить время диагностического процесса с традиционных 6–9 до трех часов [16].

Согласно данной стратегии, инфаркт миокарда может быть исключен с высокой степенью достоверности (отрицательная прогностическая ценность > 98%) при нормальных значениях hs-cTn в пробах, взятых во время госпитализации и спустя три часа [16]. В актуальных рекомендациях ESC (2020) этот подход рассматривается как альтернативный алгоритм с классом рекомендаций IIa [2].

В алгоритме 0/3 ч применяется 99-й перцентиль ВРГ конкретной тест-системы [16]. Такой подход делает алгоритм универсальным для различных аналитических платформ, но требует точного знания 99-го перцентиля для используемой тест-системы.

Основные правила интерпретации в алгоритме 0/3 ч [15–17]:

- 1) исключение острого инфаркта миокарда (rule-out) возможно при уровне hs-cTn во время госпитализации ниже 99-го перцентиля ВРГ и приросте через три часа, не превышающем 50% 99-го перцентиля (или специфической дельты);
- 2) подтверждение острого инфаркта миокарда (rule-in):
 - при исходном уровне hs-cTn выше 99-го перцентиля ВРГ и значимой динамике через три часа (прирост > 20% при исходно повышенном уровне);
 - значительном повышении уровня через три часа (например, более чем в пять раз выше 99-го перцентиля), даже если исходный уровень был в норме.

Для многих тест-систем также установлены отдельные референсные значения для мужчин и женщин, что повышает точность диагностики при учете пола пациента.

Несмотря на появление более быстрых алгоритмов, протокол 0/3 ч сохраняет клиническую ценность, особенно в условиях, когда:

- невозможно обеспечить забор крови через строго фиксированные интервалы – один или два часа;
- используется тест-система, не прошедшая валидацию для алгоритмов 0/1 ч или 0/2 ч;
- имеет место поздняя обращаемость пациентов (свыше 12 часов от начала возникновения симптомов);
- имеется сопутствующая патология (например, хроническая болезнь почек (ХБП)), и более быстрые алгоритмы могут давать менее надежные результаты.

Конкретный алгоритм следует выбирать с учетом специфики лечебного учреждения, его технического оснащения, доступности валидированных тест-систем и организации логистических процессов [18]. Характеристика ускоренных алгоритмов диагностики ОКС без подъема сегмента ST представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнение ускоренных алгоритмов диагностики ОКС без подъема сегмента ST

Параметр	Алгоритм 0/1 ч	Алгоритм 0/2 ч	Алгоритм 0/3 ч
Класс рекомендаций ESC (2020)	I	I	IIa
Отрицательная предсказательная ценность	> 99%	> 98%	> 98%
Положительная предсказательная ценность	70–75%	65–70%	65–70%
Время до принятия решения	1 час	2 часа	3 часа
Доля пациентов, классифицируемых как пациенты с исключением ОКС	55–60%	50–55%	40–45%
Доля пациентов, классифицируемых как пациенты с подтверждением ОКС	15–20%	15–20%	15–20%
Доля пациентов, требующих дальнейшего наблюдения	20–25%	25–30%	35–40%
Особенности применения	Требует строгого соблюдения временного интервала, оптимальной организации логистики в лаборатории	Более гибкий в отношении временных интервалов, подходит для загруженных отделений	Совместим со стандартными рабочими процессами большинства клиник

Валидированные тест-системы и пороговые значения для алгоритмов ESC

Ускоренные диагностические алгоритмы ESC предполагают использование высокочувствительных тест-систем определения сердечного тропонина, прошедших аналитическую и клиническую валидацию. Ключевым принципом является строгая платформоспецифичность пороговых значений, поскольку аналитические характеристики систем существенно различаются и исключают возможность переноса cut-off значений между тест-платформами [5, 13, 16]. Несмотря на высокую корреляцию между результатами различных тест-систем, их клинические пороги остаются несовместимыми. Так, показана высокая согласованность результатов Beckman Access hs-cTnI (Beckman Coulter, США) и Roche Elecsys hs-cTnI (Roche, Швейцария) ($r > 0,9$). Тем не менее даже при таком уровне соответствия пороговые значения rule-out и rule-in не совпадают и не подлежат унификации [10]. Это полностью соответствует позиции ESC, согласно которой каждая тест-система должна иметь собственные валидированные пороги в алгоритмах 0/1 ч и 0/2 ч.

В последние годы были опубликованы крупные исследования, которые расширили доказательную базу ускоренных алгоритмов. В частности, J. Wu и соавт. оценили диагностические характеристики тест-системы Hubyome hs-cTnI в китайской когорте пациентов

с подозрением на ОКС. Чувствительность составила 93,3%, общая точность – 89%. Это указывает на необходимость адаптации пороговых значений с учетом этнических и демографических характеристик популяции [13].

Дополнительный вклад в оценку новых аналитических платформ внесло недавнее многоцентровое исследование MERITnI (2025) [14], подтвердившее клиническую пригодность тест-системы Mindray hs-cTnI (CL1200i/CL-2600i). Продемонстрирована возможность безопасного исключения инфаркта миокарда как по протоколу single-sample (hs-cTnI < 2 нг/л), так и по алгоритму 0/2 ч (дельта < 2 нг/л). Аналитически установленные значения 99-го перцентиля составили ≈ 10 нг/л в общей популяции, ≈ 5 нг/л среди женщин и ≈ 12 нг/л среди мужчин. При использовании порогов $0 < 15$ нг/л и дельта < 5 нг/л доля безопасного исключения инфаркта миокарда достигла 42%. Полученные результаты позволяют рассматривать данную платформу как перспективную для применения в ускоренных диагностических алгоритмах, однако требуют дальнейшей внешней валидации в разных клинических когортах.

L. Cullen и соавт. выполнили внешнюю валидацию алгоритма ESC 0/2 ч с использованием платформы Siemens Atellica IM hs-cTnI ($n = 1994$). Алгоритм продемонстрировал чувствительность 99,1% и отрицательную прогностическую ценность 99,9%, что

подтверждает его надежность при строгом соблюдении аналитической стандартизации [15].

Y. Lin и соавт. изучили применение алгоритма ESC 0/1 ч у 2345 пациентов также с помощью Siemens Atellica IM hs-cTnI. Применение ускоренного протокола позволило сократить время до клинического решения на 35% при сохранении высокой диагностической точности (наибольшая прогностическая ценность – 99,5%) [19].

Таким образом, современные данные подтверждают, что развитие лабораторной диагностики ОКС требует не только стандартизации алгоритмов, но и постоянной валидации новых тест-систем с учетом популяционных особенностей и условий оказания медицинской помощи.

Основные валидационные пороговые значения для различных тест-систем, используемых в ускоренных алгоритмах ESC, представлены в табл. 2–4.

Внедрение ускоренных алгоритмов в клиническую практику: особенности и проблемы

Эффективность внедрения ускоренных диагностических алгоритмов ESC во многом определяется сочетанием организационных, технических и клинических факторов, обеспечивающих своевременное получение и корректную интерпретацию результатов в отношении hs-cTn. Согласно данным международных исследований, ключевыми ограничениями являются доступность оперативных лабораторных исследований и соблюдение регламента выполнения

Таблица 2. Валидированные тест-системы для протокола ESC 0/1 ч и их пороговые значения

Тест (анализатор)	Производитель	Rule-out (0 ч, если продолжительность боли > 3 ч)	Rule-out (0 ч + Δ)	Rule-in (0 ч)	Rule-in (Δ)
hs-cTnT Elecsys	Roche	< 5 нг/л	< 12 нг/л и Δ < 3 нг/л	≥ 52 нг/л	Δ ≥ 5 нг/л
hs-cTnI Architect	Abbott	< 2 нг/л	< 5 нг/л и Δ < 2 нг/л	≥ 64 нг/л	Δ ≥ 6 нг/л
hs-cTnI Centaur/Atellica	Siemens	< 3 нг/л	< 6 нг/л и Δ < 3 нг/л	≥ 120 нг/л	Δ ≥ 12 нг/л
hs-cTnI Access/DxI	Beckman Coulter	< 4 нг/л	< 5 нг/л и Δ < 4 нг/л	≥ 50 нг/л	Δ ≥ 15 нг/л
hs-cTnI Clarity	Singulex	< 1 нг/л	< 2 нг/л и Δ < 1 нг/л	≥ 30 нг/л	Δ ≥ 6 нг/л
hs-cTnI Vitros	Clinical Diagnostics	< 1 нг/л	< 2 нг/л и Δ < 1 нг/л	≥ 40 нг/л	Δ ≥ 4 нг/л
hs-cTnI Pathfast	LSI Medience	< 3 нг/л	< 4 нг/л и Δ < 3 нг/л	≥ 90 нг/л	Δ ≥ 20 нг/л
hs-cTnI TriageTrue	Quidel	< 4 нг/л	< 5 нг/л и Δ < 3 нг/л	≥ 60 нг/л	Δ ≥ 8 нг/л

Таблица 3. Валидированные тест-системы для протокола ESC 0/2 ч и их пороговые значения

Тест (анализатор)	Производитель	Rule-out (0 ч, если боль > 3 ч)	Rule-out (0 ч + Δ)	Rule-in (0 ч)	Rule-in (Δ)
hs-cTnT Elecsys	Roche	< 5 нг/л	< 14 нг/л и Δ < 4 нг/л	≥ 52 нг/л	Δ ≥ 10 нг/л
hs-cTnI Architect	Abbott	< 4 нг/л	< 6 нг/л и Δ < 2 нг/л	≥ 64 нг/л	Δ ≥ 15 нг/л
hs-cTnI Centaur	Siemens	< 3 нг/л	< 8 нг/л и Δ < 7 нг/л	≥ 120 нг/л	Δ ≥ 20 нг/л
hs-cTnI Access	Beckman Coulter	< 4 нг/л	< 5 нг/л и Δ < 5 нг/л	≥ 50 нг/л	Δ ≥ 20 нг/л
hs-cTnI Clarity	Singulex	< 1 нг/л	В разработке	≥ 30 нг/л	В разработке
hs-cTnI Vitros	Clinical Diagnostics	< 1 нг/л	В разработке	≥ 40 нг/л	В разработке
hs-cTnI Pathfast	LSI Medience	< 3 нг/л	В разработке	≥ 90 нг/л	В разработке
hs-cTnI TriageTrue	Quidel	< 4 нг/л	В разработке	≥ 60 нг/л	В разработке

Таблица 4. Валидированные тест-системы для протокола ESC 0/3 ч и их пороговые значения

Тест-система	Производитель	99-й перцентиль BPG	Минимальный значимый прирост через 3 часа
hs-cTnT Elecsys	Roche	14 нг/л	≥ 7 нг/л (≥ 50%, если исходно < 14 нг/л)
hs-cTnI Architect	Abbott	26 нг/л	≥ 13 нг/л (≥ 50%, если исходно < 26 нг/л)
hs-cTnI Centaur/Atellica	Siemens	47 нг/л	≥ 24 нг/л (≥ 50%, если исходно < 47 нг/л)
hs-cTnI Access	Beckman Coulter	18 нг/л (женщины), 26 нг/л (мужчины)	≥ 9/13 нг/л (≥ 50%, если исходно < 99-го перцентилья)
hs-cTnI Dimension EXL	Siemens	56 нг/л (женщины), 45 нг/л (мужчины)	≥ 28/23 нг/л (≥ 50%, если исходно < 99-го перцентилья)
hs-cTnI Pathfast	LSI Medience	29 нг/л (женщины), 18 нг/л (мужчины)	≥ 15/9 нг/л (≥ 50%, если исходно < 99-го перцентилья)
hs-cTnI i-STAT	Abbott	34 нг/л (женщины), 16 нг/л (мужчины)	≥ 17/8 нг/л (≥ 50%, если исходно < 99-го перцентилья)

анализа [18]. В частности, J.E. Andruchow и соавт. отмечают, что отсутствие стандартизированных протоколов управления временем получения результата (Turnaround Time, TAT) – одна из основных причин несостоятельности алгоритма 0/1 ч в рутинной практике [18].

Дополнительные сложности связаны с неоднородностью клинических порогов hs-cTn в разных популяциях. Надежность универсальных пороговых значений подвергается пересмотру с учетом демографических переменных. В частности, у женщин в отличие от мужчин исходные уровни тропонина ниже. Как следствие – уменьшается чувствительность стандартных критериев на 5–10%, возникает потребность в использовании отдельных пороговых значений [10].

Современные исследования указывают на необходимость адаптации диагностических пороговых значений высокочувствительного тропонина для отдельных категорий пациентов [12, 20].

У онкологических больных повышенные уровни hs-cTn наблюдаются значительно чаще, чем в общей популяции. Это связано не только с ишемическими событиями, но и с широким спектром неишемических механизмов.

Согласно данным крупного исследования TROP-MALIGNANCY, хроническое повышение тропонина фиксируется у 40–50% больных и обычно обусловлено кардиотоксичностью противоопухолевой терапии (антрациклины, HER2-ингибиторы, иммунотерапия), воздействием радиотерапии средостения, анемией, воспалительными и метаболическими нарушениями, нарушениями микроциркуляции и кахексией [20]. Указанные факторы формируют устойчивый фоновый уровень hs-cTn, который может сохраняться долгое время и не отражает острое ишемическое повреждение миокарда. В результате при использовании ускоренных алгоритмов ESC повышается доля ложных классификаций по зоне rule-in, возрастает число пациентов, попадающих в observe zone, и снижается специфичность алгоритмов по сравнению с общей популяцией.

Для пациентов с ХБП также характерно хроническое повышение уровня hs-cTn, не связанное с острым ишемическим повреждением. Крупное исследование D.G. Mark и соавт. с участием более 104 000 пациентов показало, что диагностическая точность алгоритма 0/2 ч существенно ухудшается на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации [12]. У пациентов с ХБП IV стадии отрицательная прогностическая ценность снижается до 96%. Специфичность и положительная прогностическая ценность также заметно уменьшаются.

Представленные данные подчеркивают необходимость внедрения индивидуализированных диагностических порогов и корректировки алгоритмов ESC с учетом особенностей клинических когорт.

Несмотря на очевидную эффективность ускоренных алгоритмов, их реализация в клинических условиях сопряжена с рядом проблем:

- разнообразие тест-систем и валидация. В клинических лабораториях используются разные анализаторы hs-cTn, однако не все из них прошли клиническую валидацию для применения алгоритмов ESC 0/1 ч и 0/2 ч [5, 7, 13]. Отсутствие валидации не позволяет гарантировать сопоставимость аналитической чувствительности и специфичности между тест-системами, что делает интерпретацию результатов по алгоритмам ESC методологически некорректной и клинически небезопасной;
- время получения результата (TAT). По данным международных исследований, для эффективной реализации алгоритма 0/1 ч необходимо обеспечить TAT менее 60 минут [18]. Рациональные решения – point-of-care тестирование и оптимизация логистики проб;
- оснащенность и региональная вариабельность тест-систем. В малых и средних медицинских учреждениях часто отсутствует доступ к валидированным высокочувствительным тест-системам. Применение разных аналитических платформ в пределах одной больницы может приводить к несогласованности результатов;
- кадровые и образовательные ограничения. Исследования показывают недостаточную осведомленность медицинского персонала о принципах интерпретации результатов высокочувствительных тропониновых тестов. Необходимо дополнительное обучение, а также адаптация организационных процессов к требованиям ускоренной диагностики.

Обозначенные проблемы свидетельствуют о важности системных подходов к интеграции ускоренных алгоритмов в реальную клиническую практику, эффективность которых подтверждена в ряде крупных исследований.

Опыт внедрения ускоренных алгоритмов в клиническую практику

Эффективность ускоренных диагностических алгоритмов ESC подтверждена данными крупных проспективных исследований и внешних валидаций в разных клинических условиях.

В исследовании RAPID-TnT внедрение алгоритма 0/1 ч способствовало сокращению длительности пребывания пациентов в отделении неотложной помощи на 43% без увеличения частоты неблагоприятных исходов [21].

В одном из крупнейших исследований High-STEACS с участием более 48 000 пациентов наблюдалось увеличение выявляемости инфаркта миокарда на 22% после перехода на hs-cTn-ориентированные протоколы, особенно у женщин и пациентов старших возрастных групп [6].

Результаты внешних валидаций, в частности данные, полученные L. Cullen и соавт. [15], показали, что внедрение ускоренных алгоритмов не только повышает точность диагностики, но и способствует оптимизации маршрутизации пациентов и сокращению срока госпитализации на 17%.

Совокупность этих данных демонстрирует, что ускоренные алгоритмы ESC клинически эффективны и безопасны при условии строгого соблюдения организационных, аналитических и образовательных стандартов, включая применение валидированных тест-систем и адаптированных пороговых значений.

Рекомендации по внедрению ускоренных алгоритмов в клиническую практику

Применение ускоренных диагностических алгоритмов на основе определения уровня hs-cTn требует комплексного подхода, включающего организационные, лабораторные и образовательные меры. На основании обобщенных данных клинических исследований и международных рекомендаций можно выделить ключевые этапы эффективной реализации указанных протоколов в российской практике.

1. Оценка готовности учреждения:
 - соответствие имеющегося лабораторного оборудования валидированным тест-системам hs-cTn;
 - анализ логистических процессов для обеспечения времени получения результата (TAT) менее 60 минут;
 - оценка кадрового потенциала и потребности в дополнительном обучении персонала.
2. Выбор оптимального алгоритма:
 - алгоритм 0/1 ч предпочтителен при наличии валидированной тест-системы и отлаженной лабораторной логистики с TAT < 60 минут;
 - алгоритм 0/2 ч целесообразен при высокой загруженности отделений неотложной помощи или ограниченных ресурсах;
 - алгоритм 0/3 ч используется как резервный вариант в отсутствие возможности внедрения ускоренных стратегий.
3. Оптимизация логистики:
 - использование систем пневмопочты или курьерской доставки для сокращения времени транспортировки проб;
 - приоритетная маркировка проб пациентов с подозрением на ОКС;
 - автоматизация регистрации и ускорение аналитического цикла обработки образцов.

4. Образовательные мероприятия:

- проведение циклов обучения для врачей и среднего медперсонала по интерпретации результатов hs-cTn;
- разработка и распространение локальных клинических протоколов с четко прописанным алгоритмом действий;
- регулярная проверка исполнения протоколов и анализ клинических исходов с обратной связью для персонала.

Необходимо отметить, что четкое следование рекомендованным протоколам, включая использование валидированных аналитических систем и пороговых значений, позволяет избежать увеличения числа пропущенных диагнозов инфаркта миокарда и связанных с этим неблагоприятных исходов [7, 15, 19].

Заключение

Ускоренные алгоритмы диагностики ОКС на основе определения уровня высокочувствительного тропонина представляют собой современный и клинически обоснованный инструмент оптимизации ведения пациентов с подозрением на инфаркт миокарда [2]. Применение таких алгоритмов позволяет:

- ✓ сократить период диагностики и своевременно начать соответствующее лечение;
- ✓ уменьшить длительность пребывания пациентов в отделении неотложной помощи;
- ✓ снизить нагрузку на стационары за счет безопасного раннего исключения ОКС;
- ✓ оптимизировать использование ресурсов здравоохранения.

Результаты крупных международных исследований (RAPID-TnT, High-STEACS, TRAPID-AMI), а также данные современных внешних валидаций подтверждают эффективность ускоренных алгоритмов при условии соблюдения принципов аналитической валидации и стандартизации лабораторных процессов [4, 12, 19].

Широкое внедрение данных подходов в клиническую практику позволит повысить качество и безопасность оказания неотложной кардиологической помощи, а также обеспечить соответствие международным стандартам ведения пациентов с ОКС. ☞

Литература

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 76 (25): 2982–3021.
2. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2021; 42 (14): 1289–1367.
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur. Heart J. 2019; 40 (3): 237–269.
4. Twerenbold R., Boeddinghaus J., Nestelberger T., et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 70 (8): 996–1012.
5. Neumann J.T., Twerenbold R., Ojeda F., et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2019; 380 (26): 2529–2540.
6. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2018; 392 (10151): 919–928.

7. Neumann J.T., Sørensen N.A. The ESC 0/1-hour algorithm for myocardial infarction. *Circulation*. 2019; 140 (14): 1123–1125.
8. Mueller C., Giannitsis E., Christ M., et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T (TRAPID-AMI). *Ann. Emerg. Med.* 2016; 68 (1): 76–87.
9. Boeddinghaus J., Nestelberger T., Twerenbold R., et al. Direct comparison of four very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017; 135 (17): 1597–1611.
10. Lehmacher J., Toprak B., Sørensen N.A., et al. Validation of a 0/1 h algorithm for rapid diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I assay. *Clin. Chem.* 2023; 69 (5): 482–491.
11. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome (GRACE). *BMJ*. 2006; 333 (7578): 1091.
12. Mark D.G., Huang J., Lee K.K., et al. Validation of a 0/2-hour high-sensitivity cardiac troponin algorithm for suspected acute coronary syndrome in the emergency department. *J. Am. Heart Assoc.* 2025; 14 (19): e043756.
13. Wu J., Hua Y., Ge Y., et al. Clinical performance validation and four diagnostic strategy assessments of high-sensitivity troponin I assays. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 14442.
14. Buda K.G., Sandoval Y., Smith S.W., et al. Novel Mindray high sensitivity cardiac troponin I assay for single sample and 0/2-hour rule out of myocardial infarction: MERITnI study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2025; 63 (8): 1643–1653.
15. Cullen L., Greenslade J.H., Stephensen L., et al. External validation of a rapid algorithm using high-sensitivity troponin assay results for evaluating patients with suspected acute myocardial infarction. *Emerg. Med. J.* 2024; 41 (5): 313–319.
16. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (23): 2999–3054.
17. Pickering J.W., Than M.P., Cullen L., et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2017; 166 (10): 715–724.
18. Andruchow J.E., Kavsak P.A., McRae A.D. Contemporary emergency department management of patients with chest pain: a concise review and guide for the high-sensitivity troponin era. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34 (2): 98–108.
19. Lin Y., Zhang X., Chen L., et al. A multicenter prospective study on early diagnosis of myocardial infarction using high-sensitivity troponin I assays. *iScience*. 2024; 27 (5): 1156–1165.
20. Samuel N.A., Roddick A., Glampson B., et al. Prognostic significance of troponin in patients with malignancy (NIHR Health Informatics Collaborative TROP-MALIGNANCY study). *Cardiooncology*. 2024; 10 (1): 41.
21. Chew D.P., Lambrakis K., Blyth A., et al. A randomized trial of a 1-hour troponin T protocol in suspected acute coronary syndromes (RAPID-TnT study). *Circulation*. 2019; 140 (19): 1543–1556.

Highly Sensitive Troponin in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome without ST Segment Elevation

B.D. Lidzhieva^{1,2}, N.A. Potemkina, PhD³, T.A. Starovoitova, PhD, Prof.^{2,4}, A.D. Erlikh, PhD, Prof.⁵, D.Yu. Shchekochikhin, PhD^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Bulgun D. Lidzhieva, lidzhieva.b21@gmail.com

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death and disability in the world. Acute coronary syndrome (ACS) is an urgent condition requiring timely diagnosis and treatment. Optimizing the diagnostic process in patients with suspected ACS is key to reducing mortality, preventing complications, and making rational use of healthcare resources. The classic diagnostic triad of ACS includes a characteristic clinical picture, changes in the electrocardiogram and an increase in the level of cardiospecific biomarkers. The introduction of highly sensitive cardiac troponin tests (hs-cTn) into clinical practice has significantly improved the accuracy, speed and safety of diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction. Current recommendations of the European Society of Cardiology 2020 (updated in 2023) provides for the use of hs-cTn as part of accelerated diagnostic protocols with consistent determination of the biomarker level in the first hours after the patient's hospitalization, which ensures reliable risk stratification. The article summarizes current data on the use of highly sensitive troponin in the early diagnosis and risk stratification of non-ST segment elevation myocardial infarction, as well as analyzes methods for adapting accelerated algorithms to clinical practice.

Keywords: cardiovascular diseases, acute coronary syndrome, non-ST segment elevation myocardial infarction, highly sensitive troponin



Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия с развитием острой левожелудочковой недостаточности при манифестации феохромоцитомы

И.А. Бондарь, д.м.н., проф., Л.И. Чесноченко, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Аркадьевна Бондарь, bondaria@oblmed.nsk.ru

Для цитирования: Бондарь И.А., Чесноченко Л.И. Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия с развитием острой левожелудочковой недостаточности при манифестации феохромоцитомы. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 64–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-64-71

Цель. Представить успешный опыт лечения катехоламин-индуцированной кардиомиопатии у пациентки с феохромоцитомой правого надпочечника.

Основные положения. Феохромоцитома/параганглиома (ФХ/ПГ) – редко встречающаяся опухоль из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, экстраадреналовой хромоаффинной ткани симпатических ганглиев и параганглиев различной локализации, продуцирующая катехоламины. Клиническая симптоматика ее разнообразна. Наиболее опасным для жизни проявлением считают катехоламин-индуцированный криз, который может быть спровоцирован различными причинами и протекает достаточно тяжело с развитием катехоламин-индуцированной кардиомиопатии и острой левожелудочковой недостаточности. В представленном наблюдении заболевание манифестировало клинической картиной острого очагового повреждения миокарда, осложненного отеком легких, острого почечного повреждения, повышением уровня кардиоспецифических ферментов, наличием зон гипокинеза и снижением фракции выброса левого желудочка, наличием признаков застоя по малому кругу кровообращения на рентгенограмме легких. В дальнейшем указанные изменения регрессировали, при обследовании диагностирована ФХ правого надпочечника, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы расценены как проявления катехоламин-индуцированной кардиомиопатии. Медикаментозная терапия и успешно проведенная адреналэктомия обеспечили благоприятный прогноз жизни и здоровья пациентки. В обсуждении приводятся причины, патогенез, клинические проявления и лечение катехоламин-индуцированной кардиомиопатии при ФХ, описанные в литературе.

Заключение. Необходимо повышать осведомленность врачей в отношении ФХ. Если у пациента наблюдаются необъяснимая полиорганная недостаточность, гипертонический криз, лихорадка, следует проводить комплексное обследование для исключения ФХ.

Ключевые слова: феохромоцитома/параганглиома, артериальная гипертензия, катехоламин-индуцированная кардиомиопатия, острая левожелудочковая недостаточность

Введение

Феохромоцитома/параганглиома (ФХ/ПГ) – опухоль, продуцирующая катехоламины. В 90% случаев ФХ образуется из хромоаффинных клеток мозгового

вещества надпочечников, реже из экстраадреналовой хромоаффинной ткани симпатических ганглиев и параганглиев различной локализации, секретирует преимущественно норадреналин, редко – адреналин,



крайне редко – дофамин. Опухоль чаще локализуется в правом надпочечнике. С одинаковой частотой страдают мужчины и женщины в любом возрасте, чаще от 30 до 50 лет. Частота ФХ составляет 2–8 случаев на 1 млн населения, первичная заболеваемость – 1–2 случая на 100 тыс. взрослых в год [1–3]. Для ФХ характерны артериальная гипертензия (АГ), гиперкинетический тип кровообращения, выраженная вазоконстрикция, развитие гиповолемии [4]. Опасным проявлением ФХ является катехоламиновый криз, который может быть спровоцирован спонтанным кровоизлиянием в опухоль, нарушением ее кровоснабжения при инфаркте, эмоциональным воздействием, испугом, общей анестезией, использованием некоторых медикаментов (симпатомиметиков, инсулинов, сердечных гликозидов), приемом в пищу цитрусовых, сыра, шоколада, горчицы, красных вин, пальпацией живота, резким поворотом (при надпочечниковой локализации опухоли). Самым распространенным провоцирующим фактором криза является хирургическая резекция опухоли [4].

Во время криза при ФХ катехоламины секретируются бесконтрольно и непредсказуемо в большом количестве. Повышение уровня норадреналина в крови провоцирует увеличение потребности миокарда в кислороде, приводит к повреждению миоцитов, нарушению сократимости миокарда, опосредованной реакцией рецепторного аппарата кардиомиоцитов, а также вызывает сосудистые, воспалительные и метаболические нарушения [5, 6]. Развивается дисфункция левого желудочка (ЛЖ), которая может приводить к острым осложнениям: аритмии, отеку легких, сердечной недостаточности, кардиогенному шоку, инфаркту миокарда, инсульту [5] и даже смерти больного, которая наблюдается примерно в 15% случаев [4]. Катехоламиновый криз может сопровождаться стойкой неуправляемой гипотензией. Гипотензия развивается вследствие изменения чувствительности адренорецепторов к медиаторам при их длительной интенсивной стимуляции. Наблюдается неуправляемая гемодинамика – беспорядочное чередование повышения артериального давления (АД) с эпизодами гипотензии. АД практически не реагирует на введение медикаментов или характеризуется парадоксальным ответом [3].

При длительном и чрезмерном воздействии катехоламинов на миокард формируется катехоламин-индуцированная кардиомиопатия (КИКМП). Наблюдается три варианта КИКМП: острая (ишемическая такоцубо) или хроническая (гипертрофическая или дилатационная). Распространенность КИКМП при ФХ составляет 2,6–4,3% [6]. Для КИКМП, как правило, характерны симптомы острого инфаркта миокарда: загрудинная боль, одышка, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): подъемы или снижения сегмента ST, переходящие в диффузную инверсию зубца T, наблюдаются повышение активности кардиоспецифических ферментов. Функция желудочков всегда обратима, однако имеет значение длительность воздействия катехоламинов [5].

КИКМП при ФХ имеет схожие патофизиологические изменения со стрессовой кардиомиопатией такоцубо (первичная КИКМП, синдром «разбитого сердца»), возникающей вследствие эмоционального стресса, избыточного выброса адреналина и характеризующейся транзиторной систолической дисфункцией. Синдром такоцубо назван так на основании сходства ангиограммы ЛЖ (акинезия верхушки и средних сегментов в сочетании с гиперкинезией его базальных отделов) с ловушкой для осьминога. Он был описан японским кардиологом Хикару Сато и его коллегами в 1990 г. Нередко данное состояние приходится дифференцировать с инфарктом миокарда [7].

Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение пациентки с ФХ правого надпочечника, осложненной катехоламин-индуцированным кризом, острой катехоламин-индуцированной кардиомиопатией со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 34%, отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), синдромом острого почечного повреждения. Она подписала добровольное информированное согласие на обезличенную публикацию клинического случая, одобренную локальным этическим комитетом.

Пациентка Д. 34 лет находилась на лечении в реанимационном, эндокринологическом, кардиологическом, хирургическом отделениях Новосибирской областной клинической больницы с 06.12.2024 г. по 23.01.2025 г. Жалобы при поступлении на периодически возникающее повышение АД до 240/120 мм рт. ст., сопровождающееся сердцебиением, слабостью, потливостью, дрожью в теле.

Анамнез заболевания. В течение 2024 г. отмечала приступы повышения АД до 210–240/110–120 мм рт. ст. Постоянную гипотензивную терапию не получала, эпизодически принимала каптоприл. С конца октября 2024 г. гипертонические кризы участились и стали более длительными и интенсивными. Вечером 24.11.2024 г. внезапно повысилось АД до 170/100 мм рт. ст., появились многократная рвота, кашель, давящая боль за грудиной с иррадиацией в челюсть. Прием каптоприла эффекта не дал. В дальнейшем нарастали тахикардия до 146 уд/мин и одышка с частотой дыхательных движений до 30 в минуту, сатурация крови (SpO₂) снизилась до 90%, при аускультации в легких выслушивались влажные хрипы. Врач скорой медицинской помощи провел терапию изосорбидом динитратом и фуросемидом без выраженного эффекта, пациентка была доставлена в стационар городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2, по экстренным показаниям госпитализирована в отделение реанимации. Состояние расценено как гипертонический криз с начинающимся отеком легких. В анализах крови при поступлении наблюдались лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень гемоглобина (Hb) – 164 г/л, повышение уровня креатинина, глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), тропонина, метанефрина, норметанефрина, норадреналина, кортизола слюны,



Таблица 1. Результаты лабораторных исследований в динамике

Показатель, ед. изм.	Результат при поступлении (25.11.2024)	Результат перед операцией (09.01.2025)	Норма
Абсолютное количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	29,25	5,03	4,00–9,00
Абсолютное количество эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,74	4,24	3,50–5,10
Гемоглобин, г/л	164,00	114,0	115,00–150,00
Абсолютное количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	446,00	336,0	180,00–400,00
Креатинин, мкмоль/л	230,4	73,41	44,00–80,00
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	23,12	95	75–128
Мочевина, ммоль/л	6,8	3,13	2,80–7,20
Высокочувствительный тропонин, нг/мл	5,79	0,7	0,2–0,5
D-димер, мкг/мл	2,66	–	до 250
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,02	–	1,17–1,29
Билирубин общий, ммоль/л	7,7	6,48	2,00–21,00
Глюкоза, ммоль/л	8,88	4,86	4,10–5,90
Холестерин, ммоль/л	7,33	–	2,90–5,20
Триглицериды, ммоль/л	1,28	–	0,00–2,30
Холестерин ЛВП, ммоль/л	2,07	–	от 1,15
Холестерин ЛНП, ммоль/л	4,68	–	2,60–4,10
АЛТ, Ед/л	37,0	6,92	0,00–35,00
АСТ, Ед/л	82,1	8,92	0,00–35,00
СРБ, мг/л	1,03	0,5	0,00–5,00
Хлориды, ммоль/л	101,7	–	96,00–106,00
Белок общий, г/л	83,3	66,39	66,00–83,00
АПТВ, с	25,9	26,7	21,00–32,50
Фибриноген крови, мг/дл	407,0	316,0	200,00–400,00

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ЛВП – липопroteиды высокой плотности. ЛНП – липопroteиды низкой плотности. АЛТ – аланинаминотрансфераза. АСТ – аспартатаминотрансфераза. СРБ – С-реактивный белок. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время.

остальные показатели были в пределах референсных значений или незначительно изменены (табл. 1, 2). В общем анализе мочи изменений не было.

На ЭКГ от 25.11.2024 г.: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений – 160 уд/мин. Слабое нарастание зубца R в V₁–V₃, умеренные изменения миокарда. На эхокардиограмме (ЭхоКГ) сердца 25.11.2024 г.: ФВ ЛЖ – 34%, левые отделы не расширены, умеренная митральная регургитация, диффузный гипокинез стенок ЛЖ, глобальная сократимость миокарда снижена; правые отделы не расширены; умеренная трикуспидальная регургитация; клапаны не изменены; небольшой выпот в полости перикарда, сепарация листков перикарда в диастолу за задней стенкой ЛЖ – 4 мм.

По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) от 25.11.2024 г.: в проекции средней и нижней

трети левого легкого имеются склонные к слиянию участки снижения прозрачности слабой и средней интенсивности без четких контуров; легочный рисунок усилен в прикорневых, базальных отделах, сгущен в прикорневой зоне справа; корни не расширены, слева корень инфильтрирован; тень средостения не смещена. Заключение – признаки левосторонней полисегментарной пневмонии.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей от 25.11.2024 г. признаков флеботромбоза вен нижних конечностей не выявлено.

Проводился дифференциальный диагноз с левосторонней полисегментарной пневмонией, тромбоэмболией легочной артерии, миокардитом, острым инфарктом миокарда, ВИЧ-инфекцией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, онкопроцессом. Выполнен онкопоиск (УЗИ малого таза, фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия): злокачественные новообразования исключены.

25.11.2024 г. по данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства впервые в проекции правого надпочечника обнаружено изоэхогенное образование с неоднородной структурой и жидкостными включениями, размером 4,6 × 6,4 см. Контур его четкий, ровный. УЗИ-признаки диффузных изменений паренхимы печени.

26.11.2024 г. установлен диагноз: ФХ правого надпочечника; катехоламин-индуцированный криз; острое повреждение миокарда, катехоламин-индуцированная кардиомиопатия со снижением ФВ ЛЖ до 34%, повышением уровня тропонина и формированием зон гипокинеза ЛЖ; отек легких; ОРДС, синдром острого почечного повреждения, транзиторная гипергликемия.

В отделении реанимации получала стерофундин, 500 мл, внутривенно капельно; эноксапарин, 0,4 мг, подкожно; доксазозин, 4 мг два раза в сутки, карведилол, 6,25 мг два раза в сутки, омепразол, 20 мг в сутки, инфузионную терапию, симптоматическое лечение.

Состояние пациентки улучшилось. В общем анализе крови от 05.12.2024 г. сохранялся тромбоцитоз – до $492 \times 10^9/\text{л}$, снизился Нв – до 108 г/л, нормализовалось число лейкоцитов – до $6,3 \times 10^9/\text{л}$, снизился уровень АСТ с 82,1 ЕД/л – до 29,5 ЕД/л, СКФ повысилась с 23,12 до 95 мл/мин/1,73 м². На рентгенограмме ОГК от 28.11.2024 г. инфильтративных и очаговых изменений не определялось. Разрешился застой по малому кругу кровообращения. На ЭхоКГ сердца от 29.11.2024 г. ФВ ЛЖ – 64%, положительная динамика, левые отделы не расширены, митральная регургитация 0–1-й степени, нарушения диастолической функции нет.

Пациентка 06.12.2024 г. переведена по линии санитарной авиации в реанимационное отделение ГНОКБ.

Анамнез жизни. В течение жизни редко болела острыми респираторными вирусными заболеваниями, другие заболевания отрицает. Ранее курила десять сигарет в сутки, последние три месяца не курит. Работает руководителем отдела персонала



в компании. Аллергологический анамнез не отягощен. Менструации регулярные по 3–5 дней, беременностей не было.

Объективно при поступлении в ГНОКБ: состояние тяжелое. Тяжесть обусловлена сердечно-сосудистой недостаточностью на фоне основного заболевания. В сознании, адекватна. Отмечались умеренная влажность кожных покровов, субфебрилитет до 37,1 °С, тахикардия – 109 уд/мин, АД – 202/134 мм рт. ст., SpO₂ – 97%. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Щитовидная железа не увеличена. Индекс массы тела – 23,5 кг/м². Диагноз прежний. Продолжено обследование и лечение.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП и брюшинного пространства от 10.12.2024 г.: правая почка оттеснена книзу неоднородным отграниченным образованием, локализованным вдоль внутренней ножки правого надпочечника, округлой формы, размерами 5,8 × 6,2 × 5,3 см; в центре жидкостный компонент, окруженный по контуру стромой с диффузным типом накопления контрастного препарата; левый надпочечник Y-образной формы, толщина ножек до 5 мм, без дополнительных образований.

Заключение: МР-томографические признаки кистозно-солидного образования правого надпочечника; микрокисты печени; конкремент в желчном пузыре, хронический холецистит; минимальный двусторонний гидроторакс.

По данным компьютерной томографии (КТ) ОБП и брюшинного пространства от 11.12.2024 г.: надпочечники – левый Y-образной формы, образований не выявлено; правый содержит образование, неравномерно накапливающее контрастное вещество, 63 × 53 мм. После внутривенного усиления накопление контрастного вещества в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы составляло 29/56/52/47 HU (единиц по шкале Хаунсфилда) соответственно.

Заключение: КТ-признаки кистозно-солидного образования правого надпочечника, мелких кист печени, желчнокаменной болезни (ЖКБ), хронического холецистита; двусторонний минимальный гидроторакс (рис. 1, 2).

По данным холтеровского мониторирования сердечного ритма от 12.12.2024 г.: синусовый ритм с эпизодами миграции водителя ритма с участками предсердного ритма, средняя частота желудочковых сокращений (ЧЖС) – 90 уд/мин, минимальная – 62 уд/мин, максимальная – 143 уд/мин; за сутки 112 655 сердечных сокращений, максимальная пауза – 1024 мс (норма < 2000 мс), желудочковых экстрасистол – 0, суправентрикулярных – 15, один короткий пароксизм предсердной тахикардии с ЧЖС 133 уд/мин длительностью одна секунда, с последующим эпизодом неполной атриовентрикулярной диссоциации. Смещения сегмента ST не зарегистрировано. Циркадный индекс – 0,96 (норма 1,24–1,44).

По данным суточного мониторирования (СМ) АД от 16.12.2024 г.: среднее суточное АД –

Таблица 2. Результаты гормональных исследований

Показатель, ед. изм.	Результат при поступлении (25.11.2024)	Норма
Метанефрин, пг/мл	3514,8	< 100
Норметанефрин, пг/мл	> 7200,0	< 216,0
Адреналин, пг/мл	69	< 110
Норадреналин, пг/мл	1061	70–750
Дофамин, пг/мл	41	< 87
Альдостерон, пг/мл	839,0	Вертикально: 29–65 Горизонтально: 58–172
Ренин, мкМЕ/мл	289,0	Вертикально: 4,02–89,04 Горизонтально: 3,08–77,52
Кортизол (слюна), нмоль/л	184,8	8:00–10:00 < 20,3; 16:00–20:00 < 6,94; 23:30–00:30 < 7,56
Кальцитонин, пг/мл	0,8	< 6,4
АКТГ, пг/мл	15,0	< 46
Паратгормон, пмоль/л	34,15	2,0–9,4
Пролактин, мЕд/л	1279	109–557
Макропролактин	–	
Пролактин мономерный, мЕд/л	1010	79–347

Примечание. АКТГ – адренокортикотропный гормон.

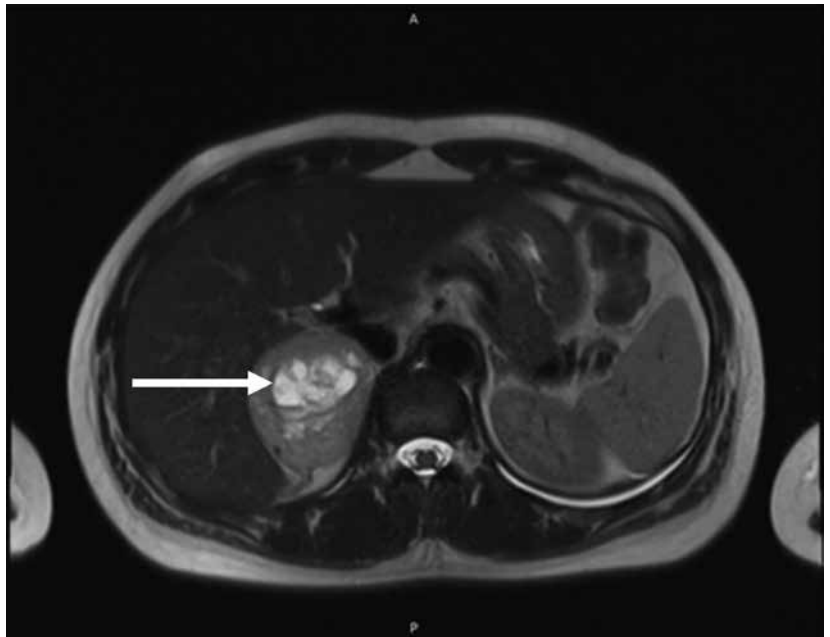


Рис. 1. Образование правого надпочечника на компьютерной томограмме в аксиальной плоскости, указано стрелкой

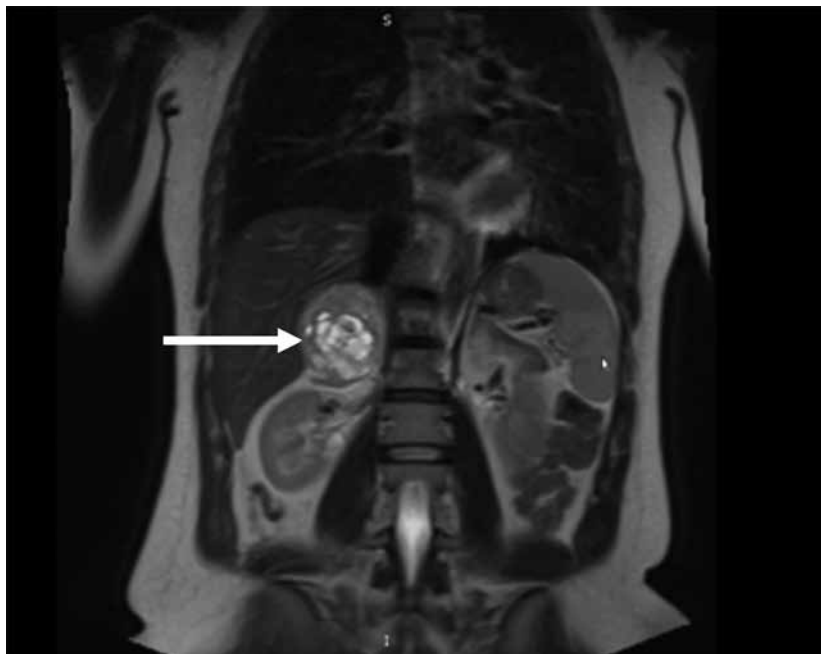


Рис. 2. Образование правого надпочечника на компьютерной томограмме во фронтальной плоскости, указано стрелкой

141/82 мм рт. ст. (норма < 130/80 мм рт. ст.); среднее дневное АД – 143/83 мм рт. ст. (норма < 140/90 мм рт. ст.); среднее ночное АД – 131/76 мм рт. ст. (норма < 120/70 мм рт. ст.); индекс времени (ИВ) систолической гипертензии – 64% (норма < 25%), ИВ диастолической гипертензии – 20% (норма < 25%).

Заключение: увеличены систолическое артериальное давление (САД), ночное и суточное диастолическое артериальное давление (ДАД), ИВ систолической гипертензии; критерий систолической гипертензии – нон-диппер.

По данным ЭхоКГ от 07.12.2024 г.: аорта не изменена, клапаны не изменены, регургитации нет, полости не расширены, добавочная хорда в левом желудочке; зон гипокинеза нет; систолическая функция ЛЖ в норме, ФВ ЛЖ – 66%; легочной гипертензии и жидкости в полости перикарда нет.

Консилиум с участием профессора И.А. Бондарь состоялся 13.12.2024 г. На основании кризового течения АГ, осложненной отеком легких, высокого уровня метанефрина и норметанефрина, наличия образования в правом надпочечнике по данным УЗИ ОБП, мультиспиральной (МС) КТ, МРТ подтвержден диагноз: ФХ правого надпочечника, катехоламин-индуцированный криз от 24.11.2024 г., катехоламин-индуцированная кардиомиопатия со снижением ФВ ЛЖ до 34% (по Симпсону), отеком легких, ОРДС от 24.11.2024 г., острым почечным повреждением от 24.11.2024 г., транзиторной гипергликемией; ЖКБ, мелкие кисты печени. Показано оперативное лечение по жизненным показаниям, рекомендовано увеличить дозу метопролола до 25 мг утром и 12,5 мг вечером, увеличить дозу доксазозина до 16 мг в сутки, исследовать уровень натрийуретического пептида,

повторить исследование уровня тропонина I, СМАД, провести тест шестиминутной ходьбы.

С 09.12.2024 г. лечение в реанимационном, далее в эндокринологическом и кардиологическом отделениях включало: прием доксазозина, 8 мг в сутки, постепенно доза увеличена до 12 мг, затем до 16 мг в сутки; прием метопролола, 12,5 мг два раза в сутки; введение раствора Рингера, 500,0 мл внутривенно капельно два раза в сутки; прием эноксапарина, 0,4 мл подкожно; прием омепразола, 20 мг два раза в сутки, оксигенотерапию, нутритивную поддержку.

По данным суточного мониторирования АД 09.01.2025 г.: среднее суточное АД – 112/67 мм рт. ст. (норма < 130/80 мм рт. ст.); среднее дневное АД – 113/67 мм рт. ст. (норма < 140/90 мм рт. ст.); среднее ночное АД – 110/68 мм рт. ст. (норма < 120/70 мм рт. ст.); ИВ систолической гипертензии – 0% (норма < 25%); ИВ диастолической гипертензии – 5% (норма < 25%). Заключение. САД, ДАД, ИВ гипертензии в пределах нормы; критерий АГ нет; нон-диппер – по динамике ночного САД; найт-пикер – по динамике ночного ДАД.

На консилиуме от 10.01.2025 г. констатированы отсутствие катехоламин-индуцированных кризов, стабилизация АД, купирование острой сердечной недостаточности, нормализация функции почек и уровня глюкозы крови. Пациентка переведена в хирургическое отделение для оперативного лечения.

Оперативное вмешательство – адреналэктомия справа лапаротомным доступом – проведено 13.01.2025 г. Во время операции при выделении опухоли отмечался подъем АД до 200/130 мм рт. ст. Применялся урапидил, 50 мг внутривенно капельно в физрастворе. В последующем АД нормализовалось на уровне 120/70 мм рт. ст. В послеоперационном периоде проводилось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, осложнений не наблюдалось. Макропрепарат для морфологического исследования – правый надпочечник с опухолью 7 × 6 × 5 см тугоэластической консистенции. При гистологическом исследовании: надпочечник с образованием, отграниченным псевдокапсулой. В одном из микропрепаратов – инвазия опухоли в псевдокапсулу. Опухоль состоит из гнезд опухолевых полигональных клеток, образующих альвеолярный рисунок. Клетки мелкие и более крупные, имеют везикулярные ядра с выраженными ядрышками с базофильной цитоплазмой. В строме есть множество полнокровных сосудов и капилляров, очаговые кровоизлияния. Заключение. Морфологическая картина соответствует ФХ.

Пациентка выписана на десятый день после операции со следующими рекомендациями. Наблюдение эндокринолога по месту жительства, обследование в динамике: УЗИ ОБП; исследование уровней метанефрина, норметанефрина в суточной моче через три месяца; генетическое консультирование; МСКТ ОБП и забрюшинного пространства через шесть месяцев, УЗИ щитовидной железы один раз в год, ведение дневника АД.



Обсуждение

Классическая, или первичная, стрессовая кардиомиопатия, возникающая вследствие эмоционального стресса, характеризуется острой, но обратимой левожелудочковой сердечной недостаточностью, по клиническим симптомам и электрокардиографическим признакам напоминающей острый коронарный синдром (ОКС). Впервые она была описана в 1984 г. профессором Ф.З. Меерсоном, который обобщил литературные данные и собственные исследования на животных и назвал это заболевание стрессорной кардиомиопатией [8].

Эмоциональный стресс активирует симпатическую нервную систему на уровне корковых и подкорковых центров мозга, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что вызывает избыточную секрецию катехоламинов, нарушение сократимости миокарда. У предрасположенных к такому заболеванию пациентов вследствие микрососудистых нарушений может возникнуть кратковременная ишемия миокарда с последующей быстрой реперфузией. Быстрое восстановление сократимости миокарда подтверждает ведущее значение не ишемии миокарда, а метаболических и воспалительных нарушений [6]. Вторичная КИКМП возникает при обострении соматической патологии, при воздействии физических триггеров, в том числе и в случае адреналинпродуцирующей ФХ, при которой наблюдается катехоламиновый шторм по аналогии со стрессовой ситуацией [9]. В отличие от классической КИКМП, при кардиомиопатии, вызванной ФХ, пациенты достоверно моложе, имеют более высокую частоту тяжелой сердечной недостаточности и кардиогенного шока [7].

Так как электрокардиографические и лабораторные признаки разрушения кардиомиоцитов неспецифичны, КИКМП, вследствие прямого воздействия катехоламинов на миокард, сложно дифференцировать с ишемией миокарда. Однако аритмии, некрозы миокарда, цитолитический синдром, электро- и эхокардиографические изменения в большинстве наблюдений не связаны с изменениями коронарного кровообращения [3].

В нашем случае наличие характерной клинической картины заболевания при первичном обращении позволило заподозрить ОКС, осложненный отеком легких на фоне катехоламин-индуцированного криза. Об этом свидетельствовали давящие боли за грудиной, признаки острой сердечной недостаточности (тахикардия и одышка, снижение SpO_2), кашель, влажные хрипы при аускультации в легких, участки снижения прозрачности в левом легком, усиление легочного рисунка в прикорневых зонах по данным КТ – первоначально расценены как признаки левосторонней пневмонии, – повышение уровня тропонина, снижение ФВ ЛЖ, диффузный гипокинез стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ. Наблюдались также признаки полиорганной недостаточности (ОРДС, синдром острого почечного повреждения). Внезапное появление неспецифичных симптомов криза может приводить к ошибочной диагностике сепсиса,

необъяснимого шока, левожелудочковой или полиорганной недостаточности, лактацидоза.

Уже на второй день госпитализации инфаркт миокарда был исключен, учитывая молодой возраст, неотягощенный анамнез по кардиологическим заболеваниям, отсутствие нарастания уровня кардиоспецифических ферментов, отсутствие характерной динамики на ЭКГ и зон гипокинеза на ЭхоКГ через четыре дня, повышение ФВ ЛЖ до 64%, разрешение застоя по малому кругу кровообращения через три дня наблюдения. Показаний для проведения коронарографии не было. Клинические, лабораторные, электрокардиологические, изменения по данным УЗИ со стороны сердечно-сосудистой системы расценили как проявления катехоламин-индуцированной кардиомиопатии.

Для ФХ характерно чаще кризовое течение АГ, которое сопровождается множеством других клинических симптомов [10]. В ряде исследований оценивали информативность симптомов и их ценность для дифференциальной диагностики ФХ и эссенциальной гипертензии. Констатируется отсутствие специфических симптомов при ФХ [11, 12]. В нашем случае анализ истории болезни подтвердил кризовое течение АГ у пациентки с подъемом АД до 240/120 мм рт. ст. При манифестации криз длился несколько часов, наблюдались следующие симптомы: кризовая АГ, нейроретинопатия, потливость, постоянная тахикардия без связи с физической нагрузкой, беспричинный субфебрилитет, лейкоцитоз, гипергликемия в анализах крови. Субфебрилитет, гипергликемия (с активацией гликогенолиза и снижением продукции инсулина), снижение массы тела являются следствием гиперметаболизма при ФХ [13]. Кризовое течение АГ, молодой возраст могли насторожить специалистов и позволить предположить у пациентки наличие ФХ. Раннее обращение за медицинской помощью, возможно, могло предотвратить развитие острого сердечно-сосудистого события.

Высокая гормональная активность ФХ подтверждается с помощью скринингового теста – исследования уровней норметанефрина (метаболит норадреналина), метанефрина (метаболит адреналина) и метокситирамина (метаболит дофамина) в плазме крови или в моче. Вероятность диагноза ФХ высока при значительном превышении верхней границы референсного интервала показателей. Еще одним маркером ФХ является хромогранин А при чувствительности теста, составляющей 90%. Однако специфичность теста невысока: уровень хромогранина А может повышаться при других нейроэндокринных опухолях [10]. В настоящем исследовании уровень нефринов превышал референсные значения в 33–35 раз. Во время криза ФХ может продуцировать и другие гормоны: кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид, дофамин, нейропептид Y, адренорегуляторный гормон [3]. В нашем случае у пациентки были повышены уровни альдостерона, ренина, кортизола, паратгормона, кальцитонина, пролактина.



Для уточнения локализации патологического процесса первоначально рекомендуется КТ ОБП и таза чувствительностью 88% и точностью 90–95% при размерах ФХ более 1,3 см. При этом отмечают более высокую нативную плотность ФХ (более 10 НУ), процент вымывания, составляющий более 60 за 15 минут [14]. Лучшее пространственное разрешение может быть получено с помощью МРТ чувствительностью 100% и сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (МИБГ) – ^{131}I -МИБГ или ^{123}I -МИБГ (чувствительность 100%), последняя показана также при вненадпочечниковых ФХ. Высокая чувствительность у позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с пептидом, конъюгированным с рецептором соматостатина ^{68}Ga -DOTA (^{68}Ga -DOTA-SST), с точностью 93%, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 91–95%. Чаще используется ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) с частотой обнаружения 74% (95% ДИ 46–91%), а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -L3,4-дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА) при наследственной ФХ кластера 2 с 80%-ным уровнем обнаружения (95% ДИ 69–88%) [15]. Сцинтиграфия и ПЭТ/КТ показаны при множественном поражении, метастазах, атипичной локализации ФХ [16]. В представленном случае по данным визуализирующих методов (УЗИ, КТ, МРТ) установлены размеры и локализация ФХ.

Таким образом, через несколько часов после поступления пересмотрен диагноз в пользу ФХ правого надпочечника, катехоламин-индуцированной кардиомиопатии с катехоламин-индуцированным кризом, учитывая АГ, наличие изоэзогенного образования в правом надпочечнике по данным УЗИ, повышение уровня метанефрина, норметанефрина, норадреналина. В дальнейшем опухоль надпочечника подтверждена результатами МСКТ и МРТ надпочечников и гистологического исследования.

Для предоперационной подготовки рекомендованы блокаторы постсинаптических альфа-1-адренорецепторов, которые снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, АД, предупреждают вазоконстрикцию. Чаще используют селективные антагонисты альфа-1-адренорецепторов – доксазозин, от 4 до 16 мг в сутки. Менее селективен феноксibenзамин, начиная с 10 мг перорально два раза в день с увеличением дозы до 1 мг/кг/сут. Через 3–4 дня присоединяют бета-блокаторы, предпочтение отдается селективным препаратам для контроля тахикардии. Дополнительно используют блокаторы кальциевых каналов (амлодипин или нифедипин) и сульфат магнeзии, снижающие секрецию катехоламинов [10].

Симптоматическая терапия представлена альфаметилпаратирозином, до 4 г в сутки, блокирующим синтез тирозинкиназы, которая регулирует синтез катехоламинов. Имеются сообщения об эффективности милринона и левосимендана, которые действуют не адренергическим путем, а снижают постнагрузку и обеспечивают инотропную поддержку,

хотя их применение при стрессовой кардиомиопатии не рекомендуется. Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации увеличило выживаемость в больнице при трудноизлечимом кризе до 87% [4]. Ранее сообщалось об уровне смертности в 20% [4].

Рекомендуется увеличить потребление воды и соли за 10–14 дней до операции для предотвращения послеоперационной гипотензии и гиповолемии [16]. В нашем исследовании для коррекции АГ потребовались длительная терапия доксазозином (в течение 49 дней) и максимальная доза препарата – 16 мг в сутки. В связи с тахикардией на втором этапе лечения был присоединен метопролол.

Выбор оперативного вмешательства при ФХ (лапароскопическая или открытая адреналэктомия, с помощью трансабдоминального или ретроперитонеального подхода) зависит от размера опухоли, одно- или двустороннего поражения, наличия или отсутствия локальной инвазии [16]. В настоящем исследовании размеры опухоли были более 5 см, что потребовало выполнения адреналэктомии лапаротомным доступом.

Во время операции необходима осторожность для предупреждения выброса катехоламинов, особенно при наличии кистозных изменений в опухоли. Следует контролировать и надпочечниковую вену, чтобы избежать снижения периферического сосудистого сопротивления после удаления опухоли [16]. В данном случае имелся кистозный компонент в структуре опухоли, а во время операции, несмотря на предоперационную подготовку, отмечен эпизод подъема АД до 200/130 мм рт. ст. во время выделения опухоли, что потребовало введения урапидила, 50 мг внутривенно капельно в физрастворе, после чего АД нормализовалось. Предоперационную биопсию не выполняли.

Заключение

В представленном наблюдении манифестация ФХ сопровождалась клинической картиной катехоламин-индуцированной кардиомиопатии с развитием острого очагового повреждения миокарда и острой левожелудочковой недостаточности, что потребовало дифференцировать данное состояние с инфарктом миокарда. С учетом молодого возраста пациентки, неотягощенного кардиологического анамнеза, быстрого восстановления систолической функции, отсутствия зон гипокинеза по ЭхоКГ, разрешения застоя по малому кругу кровообращения был исключен острый коронарный синдром. Полноценная предоперационная подготовка, успешно выполненная адреналэктомия предопределили благоприятный прогноз жизни и здоровья пациентки.

Необходимо повышать осведомленность врачей в отношении ФХ. Если у пациента наблюдаются необъяснимая полиорганная недостаточность, гипертонический криз, лихорадка, следует проводить комплексное обследование для исключения ФХ. ☺



Литература

1. Aygun N., Uludag M. Pheochromocytoma and paraganglioma: from epidemiology to clinical findings. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 2020; 54 (2): 159–168.
2. Pacak K. New biology of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Pract.* 2022; 28 (12): 1253–1269.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 3-е издание, перераб. и доп. М.: Литтера, 2022.
4. Meijs A.C., Snel M., Corssmit E.P.M. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones.* 2021; 20 (2): 395–403.
5. Wang Y., Yu X., Huang Y. Predictive factors for catecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 853878.
6. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022; 27 (3S): 4993.
7. Лигаи Н.А., Ланкина М.С., Багаева И.А. и др. Инфаркт миокарда как маска катехоламин-индуцированной кардиомиопатии, развившейся на фоне феохромоцитомы. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023; 4 (2): 115–121.
8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
9. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F., et al. Current knowledge and future challenges in takotsubo syndrome: part 1 – pathophysiology and diagnosis. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (3): 479.
10. Ворохобина Н.В. Эндокринология: учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2019.
11. Soltani A., Pourian M., Davani B.M. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017; 16: 42.
12. Бондарь И.А., Краснопецева И.П., Серебrenникова Т.Н. Синдром артериальной гипертензии при феохромоцитоме и гормонально-неактивной аденоме надпочечника. Сибирский медицинский вестник. 2023; 7 (3): 32–41.
13. Krumeich L.N., Cucchiara A.J., Nathanson K.L., et al. Correlation between plasma catecholamines, weight, and diabetes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (10): e4028–e4038.
14. Kawashima A., Sone M., Inagaki N., et al. Pheochromocytoma and paraganglioma with negative results for urinary metanephrines show higher risks for metastatic diseases. *Endocrine.* 2021; 74 (1): 155–162.
15. Wang X., Zhao Y., Liao Z., Zhang Y. Surgical strategies of complicated pheochromocytomas/paragangliomas and literature review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1129622.
16. Saavedra T.J.S., Nati-Castillo H.A., Valderrama Cometa L.A., et al. Pheochromocytoma: an updated scoping review from clinical presentation to management and treatment. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 15: 1433582.

Catecholamine-Induced Cardiomyopathy with Acute Left Ventricular Failure in the Manifestation of Pheochromocytoma

I.A. Bondar, PhD, Prof., L.I. Chesnochenko, PhD

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Irina A. Bondar, bondaria@oblmed.nsk.ru

Aim. To present a successful experience in the treatment of catecholamine-induced cardiomyopathy in a patient with a pheochromocytoma of the right adrenal gland.

Key points. Pheochromocytoma/paraganglioma (PC/PG) is a rare tumor originating from the chromaffin cells of the adrenal medulla, extra-adrenal chromaffin tissue of the sympathetic ganglia, and paraganglia of various locations that produce catecholamines. Its clinical symptoms are diverse. The most life-threatening manifestation is considered to be a catecholamine-induced crisis, which can be triggered by various causes and is quite severe, leading to the development of catecholamine-induced cardiomyopathy and acute left ventricular failure. In this case, the disease manifested itself with a clinical picture of acute focal myocardial damage, complicated by pulmonary edema, acute renal damage, elevated cardiac-specific enzymes, hypokinetic zones, reduced left ventricular ejection fraction, and signs of pulmonary congestion on chest X-ray. Subsequently, these changes regressed, and the patient was diagnosed with right adrenal gland phlebitis. Changes in the cardiovascular system were considered to be manifestations of catecholamine-induced cardiomyopathy. The successful medical treatment and adrenalectomy provided a favorable prognosis for the patient's life and health. The discussion includes the causes, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of catecholamine-induced cardiomyopathy in PC, as described in the literature.

Conclusion. It is necessary to raise awareness among doctors regarding PC. If a patient experiences unexplained multi-organ failure, hypertensive crisis, fever, or lactic acidosis, a comprehensive examination should be conducted to confirm the diagnosis and to prescribe optimal treatment to improve survival rates.

Keywords: pheochromocytoma/paraganglioma, arterial hypertension, catecholamine-induced cardiomyopathy, acute left ventricular failure



Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, имитирующая кардиальную патологию: сложности ранней диагностики

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, Т.А. Чеботарева¹, М.В. Макаровская, к.м.н.^{1, 2},
З.С. Геворкян^{1, 2}

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Чеботарева Т.А., Макаровская М.В., Геворкян З.С. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, имитирующая кардиальную патологию: сложности ранней диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 72–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-72-77

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к редким агрессивным вариантам неходжкинских лимфом и чаще всего диагностируется у молодых женщин. Клинический случай демонстрирует нетипичное начало заболевания с кардиологической симптоматикой, что затруднило своевременную диагностику.

Цель представленной работы – анализ клинического случая ПМВКЛ с редким дебютом и обсуждение роли междисциплинарного подхода в постановке диагноза и ведении пациента.

Основные положения. Пациентка 29 лет обратилась с жалобами на выраженную брадикардию и головокружение. По результатам ЭКГ диагностирована атриовентрикулярная блокада 3-й степени. После установки временного электрокардиостимулятора и проведения лучевой диагностики выявлено объемное образование в переднем средостении. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата подтвердился диагноз ПМВКЛ IV стадии. На фоне комплексного обследования и участия врачей различных специальностей пациентке начата терапия по протоколу R-DA-EPOCH.

Заключение. Данный клинический случай подчеркивает важность онконастороженности при интерпретации нетипичных симптомов у молодых пациентов, а также демонстрирует значимость мультидисциплинарного взаимодействия в ранней диагностике и инициации лечения.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, атриовентрикулярная блокада, онконастороженность, R-DA-EPOCH

Введение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой редкий и отдельный подтип неходжкинских лимфом, который выделяется уникальными клиническими, гистологическими и молекулярно-генетическими особенностями.

ПМВКЛ преимущественно поражает молодых людей (средний возраст – около 35 лет) и демонстрирует более высокую частоту встречаемости у женщин. Заболевание составляет около 2–4% всех случаев неходжкинских лимфом и около 7% среди диффузных крупных В-клеточных лимфом, что подчеркивает его редкость и важность изучения [1].

Клиническая картина ПМВКЛ характеризуется объемным образованием в переднем средостении, которое может вызывать симптомы, связанные с компрессией или инвазией окружающих структур: кашель, боль в грудной клетке, одышку и синдром верхней полой вены (ВПВ) [2].

Гистологически заболевание проявляется диффузной пролиферацией средних и крупных В-клеток на фоне различной степени фиброза, с неоднородной экспрессией CD30 и маркеров В-клеток [2]. На молекулярном уровне ПМВКЛ выделяется специфическими генетическими изменениями, такими как амплификация региона 9p24.1, что приводит к сверхэкспрессии PD-L1 и PD-L2, играющих ключевую роль

в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа. Также значительная роль в патогенезе отводится конститутивной активации JAK-STAT и NF-κB сигнальных путей, которые способствуют выживанию и пролиферации опухолевых клеток [3].

Прогностически ПМВКЛ отличается благоприятным исходом при своевременном лечении. Комбинация химиотерапии (схема СНОР) и лучевой терапии позволяет достигать 5-летней выживаемости у 65% пациентов. Однако наличие факторов риска, таких как низкая работоспособность человека, перикардальный выпот, объемное образование или высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ассоциируется с худшими результатами [2].

Заблеваемость ПМВКЛ растет с каждым годом. Но благодаря достижениям в понимании биологических особенностей ПМВКЛ за последние десятилетия, были разработаны и внедрены современные подходы к терапии, включая таргетные препараты, что значительно улучшило прогноз заболевания для пациентов [4].

Цель представленного исследования – анализ редкого клинического случая первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы с атипичным началом в виде полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, с акцентом на сложности диагностики и значимости междисциплинарного подхода в лечении.

Клинический случай

Женщина, 29 лет, мать троих детей, обратилась в поликлинику г. Москвы в октябре 2024 г.

Этап 1 – первичное обращение. 8 октября пациентка обратилась к терапевту филиала № 5 Клинико-диагностического центра (КДЦ) № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы с признаками острой инфекции дыхательных путей. На приеме жаловалась на урежение пульса до 32 уд/мин в ночные часы и до 45 уд/мин в дневное время на протяжении около двух недель; головокружение при ортостазе и отдельные предобморочные эпизоды и одышку. По результатам консультации терапевта, учитывая характер жалоб, пациентке сделана электрокардиограмма (ЭКГ), а сама она направлена на прием к кардиологу. На ЭКГ-плентке от 08.10.2024 г. описана АВ-блокада 1-й степени с PQ 410 мс. Со слов пациентки, она росла и развивалась согласно возрасту, наследственность не отягощена, аллергический анамнез без особенностей. Результаты физикального осмотра: на момент первичного осмотра общее состояние удовлетворительное. Положение тела активное. Температура тела – 37 °С. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов не выявлено. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Одышка смешанная, возникает при физической нагрузке. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Перкуторный звук притупленный. В легких при аускультации дыхательные ослаблены. Хрипы отсутствуют.

В ходе опроса на приеме у кардиолога КДЦ 11 октября пациентка вспомнила, что в момент урежения пульса вызывала скорую медицинскую помощь. С ее слов,

приехавший по вызову врач сделал ЭКГ, но нарушения ритма и проводимости не были зарегистрированы. Кардиолог КДЦ дал направления на эхокардиографию (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ). В течение пяти дней – состояние без изменений. Предварительный диагноз – нарушение ритма и проводимости, АВ-блокада 1-й степени, острая респираторная вирусная инфекция легкой степени тяжести, реконвалесценция.

Этап 2 – углубленное кардиологическое обследование. 16 октября ХМ-ЭКГ выявило шесть эпизодов наджелудочкового эктопического ритма с АВ-блокадой 2-й степени 2-го типа с максимальной паузой 1932 мс, со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 59 уд/мин, длительностью около 10 минут, возникших в покое; пароксизм предсердной тахикардии с АВ-блокадой 2-й степени 2-го типа с ЧСС до 51 уд/мин, длительностью 6 с; удлинение скорректированного QT-интервала от 450 до 506 мс в течение 15 минут (рис. 1). На ЭхоКГ – признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), выраженная легочная гипертензия, значительный гидроперикард, недостаточность трикуспидального клапана

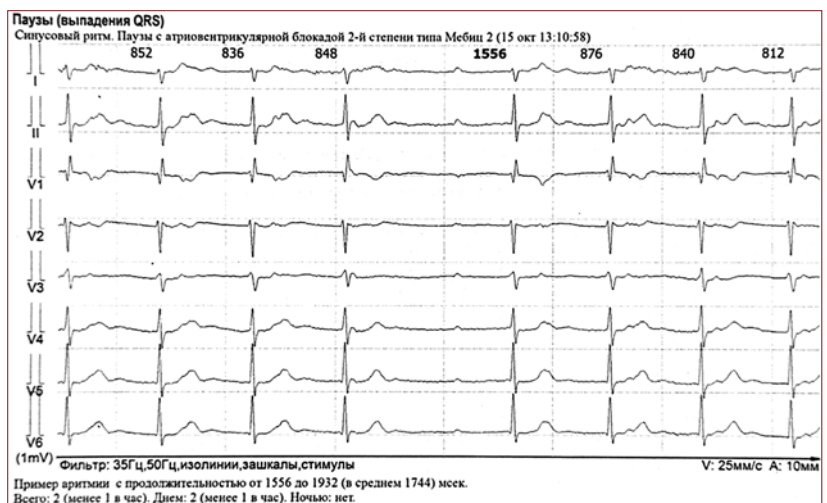
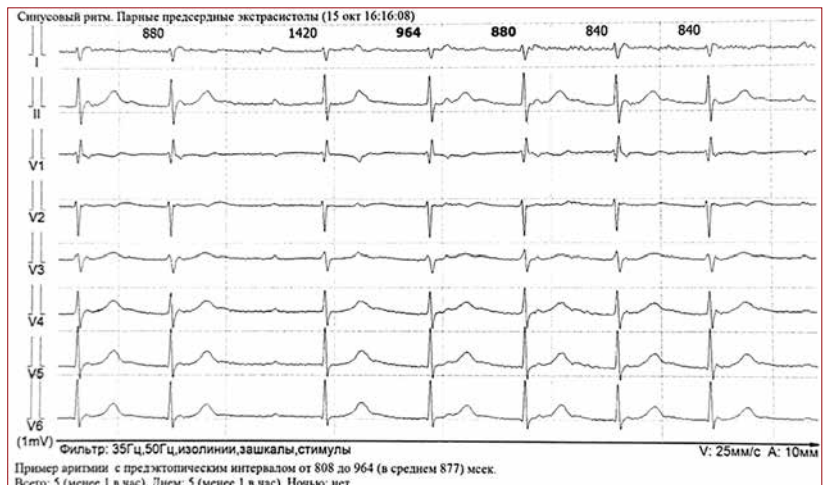


Рис. 1. Нарушение ритма и проводимости по данным ХМ-ЭКГ



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки, октябрь 2024 г.

3-й степени и митрального клапана 2-й степени. Снята повторно ЭКГ, показавшая АВ-блокаду 3-й степени. Срочно вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка госпитализирована в реанимационное отделение городской клинической больницы им. В.В. Вересаева. С целью устойчивого контроля за ЧСС установлен временный электрокардиостимулятор (ЭКС). В результате проведенного обследования диагностирована АВ-блокада 3-й степени. Эквиваленты синдрома Морганьи – Адамса – Стокса (МАС). Установка временного однокамерного нечастотно-адаптивного ЭКС от 17.10.2024 г. (рис. 2). Этап 3 – компьютерная томография (КТ) и онконастороженность. В стационарных условиях выполнена КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием для исключения ТЭЛА (рис. 3). Описано объемное образование примерными размерами до 64 × 32 × 103 мм в переднем верхнем средостении с распространением в S3 правого легкого и вероятностью вовлечения перикарда. В структуре образования открывается просвет субсегментарных бронхов S3 справа. Гиповентиляция базальных отделов легких. Утолщение междолькового интерстиция в обоих легких, на этом фоне определяются нечеткие субсолидные очаги субплеврально с обеих сторон. Трахея, крупные бронхи проходимы. Состояние после установки центрального венозного катетера, дистальный конец катетера в просвете ВПВ. Дефект контрастирования просвета ВПВ протяженностью до 65 мм. Дефект контрастирования просвета легочного ствола протяженностью до 46 мм. Скопление выпота в полости перикарда толщиной слоя до 32 мм. Внутригрудные лимфоузлы не дифференцируются.

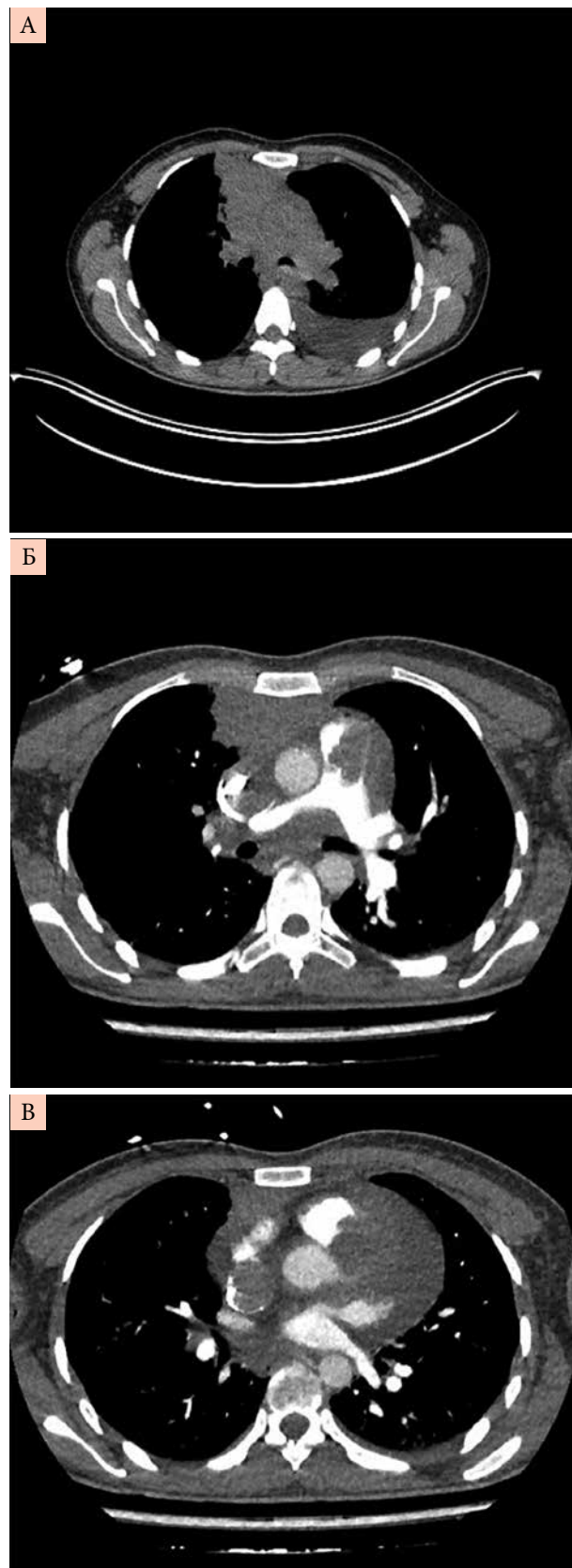


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки с контрастным усилением. А, Б, В – разные срезы



Выпот в плевральных полостях не определяется. Аксиллярные лимфоузлы не увеличены. «Свежих» костных травматических изменений в зоне контрастирования не выявлено.

Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, признаков патологии не выявлено. Выполнена биопсия под ультразвуковым наведением. При проведении гистологического исследования обнаружен фрагмент фиброзной ткани с инфильтрацией умеренно полиморфными клетками с крупными гиперхромными ядрами и очаговыми скоплениями ксантомных клеток.

Этап 4 – морфологическая верификация. В результате иммуногистохимического исследования того же образца определен фенотип – клетки опухолевого инфильтрата представлены CD20/CD23/Bc2/Bc6, Pax5 позитивными В-лимфоцитами, экспрессия CD 30 слабо позитивная в единичных клетках, отсутствует экспрессия Td, Oc3/4, CD15, CD3 в активированных Т-лимфоцитах, CD не информативно. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип ПМБКЛ.

Этап 5 – окончательная диагностика. Выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), выявлены опухолевые массы во всех отделах средостения без четких границ с инфильтрацией перикарда, формированием тромбов в ВПВ, с инфильтрацией правого легкого в парамедиастинальных отделах с SUVmax 15,3. Образование в левом надпочечнике – 25 × 10 мм с SUVmax 11,8. Образование в левом яичнике – 58 × 50 мм с SUVmax 14,4. Выпот в плевральной полости – до 20 мм.

Лабораторные исследования крови проводились на каждом этапе. Общий анализ крови – без отклонений; в биохимическом анализе крови уровни ЛДГ – 324,8 Ед/л; креатинина – 79 мкмоль/л; мочевой кислоты – 341 мкмоль/л.

Клинический диагноз. ПМБКЛ с поражением средостения, левого надпочечника, левого яичника, IV стадия. ТЭЛА. Тромб в области устья легочной артерии. Тромбоз ВПВ, легочного ствола (онкоассоциированный). Оклюзионный тромбоз глубокой бедренной вены, поверхностной бедренной вены с обеих сторон. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4-й (очень высокий). Камни желчного пузыря без холецистита. Желчнокаменная болезнь, ремиссия. Остеохондроз позвоночника. Варикозная болезнь правой нижней конечности.

Дифференциальная диагностика. При первичном выявлении АВ-блокады с целью исключения других нарушений ритма и проводимости, а также уточнения диагноза ТЭЛА рассматривалась как основной диагноз с учетом пола, возраста и характера жалоб. Однако после проведения дополнительных исследований стало очевидно, что первичным было новообразование средостения. Проведение биопсии служит стандартом для верификации диагноза, по ее результатам и был установлен окончательный диагноз.

Медицинские вмешательства. Изначально после госпитализации был установлен временный одноканальный нечастотно-адаптивный ЭКС. Затем, через две недели, выполнена имплантация двухкамерного ЭКС Medtronic Attesta DR MRI SNFNB211604G.

Лечение. Проведено пять курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-DA-EPOCH. Терапия проводилась на фоне сопроводительного лечения (аллопуринол 100 мг/сут, ривароксабан 15 мг/сут, ко-тримоксазол 480 мг/сут). С целью профилактики нейтропении введен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно).

Динамика и исходы. После второго курса ПХТ в январе 2025 г. проведена ЭхоКГ. Относительно исследования, выполненного в октябре 2024 г., до начала терапии, наблюдается положительная динамика, а именно: полости сердца не расширены, отмечены уменьшение размеров тромба ствола легочной артерии, а также незначительная легочная гипертензия и следы жидкости в перикарде. Пациентка демонстрирует высокую приверженность к проводимому лечению. На фоне курса ПХТ по схеме R-DA-EPOCH у нее развился апластический гемопоэтический синдром, проявляющийся панцитопенией 3-й степени, что потребовало проведения поддерживающей терапии и коррекции дозы химиопрепаратов.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует редкий и диагностически сложный дебют ПМБКЛ, манифестировавшей изолированными нарушениями ритма и проводимости сердца. Согласно действующим клиническим рекомендациям, типичная картина ПМБКЛ включает симптомы компрессии структур средостения (одышка, кашель, синдром ВПВ), тогда как кардиологические проявления, особенно без выраженного увеличения лимфатических узлов, встречаются крайне редко и не входят в перечень ведущих признаков заболевания [5–7].

Данный случай выделяется отсутствием типичной лимфаденопатии и наличием признаков ТЭЛА и массивного тромбоза ВПВ, что может быть связано как с объемом опухоли, так и с онкоассоциированной гиперкоагуляцией – важным компонентом в патогенезе ПМБКЛ, который требует своевременной профилактики тромбоэмболических осложнений [8]. Такой ход событий подчеркивает необходимость соблюдения рекомендаций по профилактике венозных тромбоэмболий у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, особенно при массивных опухолевых поражениях. Постановка диагноза в данном случае стала возможной благодаря полному алгоритму диагностики, включающему визуализирующие методы (КТ, ПЭТ/КТ), биопсию и иммуногистохимическое исследование, что полностью соответствует российским и международным рекомендациям [6, 9]. Использование интенсивной схемы химиотерапии R-DA-EPOCH в данном случае позволило добиться положительной динамики, что также подтверждается результатами длительных наблюдений как отечественных, так и зарубежных авторов [10–12]. Подход



к лечению ПМВКЛ зависит от стадии заболевания, клинического состояния пациента и иммуноморфологических характеристик опухоли. Ниже представлены основные схемы терапии, используемые в современной клинической практике:

1. Иммунохимиотерапия R-CHOP (включает ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкрестин, преднизолон). Применялась на ранних этапах, но в настоящее время не является предпочтительной схемой при ПМВКЛ, поскольку ассоциирована с высокой частотой рецидивов при массивных опухолях [13].

2. Дозаадаптированная схема R-DA-EPOCH, выбранная для лечения данной пациентки (включает ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкрестин, доксорубицин, циклофосфамид (дозаадаптировано)), является схемой выбора при ПМВКЛ (стадии II–IV). К преимуществам относятся высокая эффективность, возможность избежать лучевой терапии во многих случаях [14].

3. Схема R-MACOP (включает ритуксимаб, метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, винкрестин, преднизолон, блеомицин). Используется в европейской практике, более токсична, особенно у пожилых.

4. Лучевая терапия. Назначается при резидуальных образованиях или ПЭТ-позитивных очагах после химиотерапии; после R-DA-EPOCH в большинстве случаев не требуется.

5. К дополнительным подходам при осложненном течении или рецидиве относятся:

- высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (применяется при рефрактерности или раннем рецидиве; схемы BEAM, BuCy и др.);
- иммунотерапия (ингибиторы PD-1) (используется при рефрактерной ПМВКЛ с гиперэкспрессией PD-L1);
- препараты – ниволумаб, пембролизумаб (в рамках клинических исследований);
- CAR-T-клеточная терапия (экспериментальный метод лечения рецидивирующей ПМВКЛ [15]; потенциально эффективен при устойчивости к стандартной терапии).

Выбор терапии должен учитывать стадию заболевания, молекулярный профиль опухоли и общую соматическую переносимость пациентом интенсивной химиотерапии. Специфика при IV стадии (как в данном случае): предпочтение отдается R-DA-EPOCH без лучевой терапии; обязательно проведение ПЭТ/КТ после 2–4 циклов, чтобы оценить метаболический ответ; в случае отсутствия полной ремиссии возможна эскалация терапии или добавление лучевой терапии.

В литературе описано немного случаев, где ПМВКЛ дебютировала с нарушений сердечного ритма, однако подобные проявления отмечаются как возможные, в основном при вовлечении перикарда или проводящей системы опухолевой массой [10, 11, 16]. Это делает представленный случай особенно ценным для практикующих врачей, подчеркивая важность

онконастороженности при атипичных симптомах у молодых пациентов без установленной органной патологии.

Таким образом, надо отметить, что ПМВКЛ может дебютировать с атипичной кардиологической симптоматикой, включая АВ-блокаду 3-й степени, что затрудняет раннюю диагностику. При наличии нарушений проводимости сердца у молодых пациентов необходимо исключать объемные образования средостения, особенно если наблюдаются дополнительные симптомы. Диагностика ПМВКЛ требует комплексного подхода с обязательным участием специалистов смежных дисциплин (кардиологов, онкологов, гематологов, радиологов). Протокол R-DA-EPOCH является эффективной схемой терапии ПМВКЛ IV стадии, обеспечивая высокий уровень контроля над заболеванием.

Описанное наблюдение дополняет клиническую картину ПМВКЛ и демонстрирует значимость комплексного междисциплинарного подхода к пациентам с нехарактерной симптоматикой, особенно при подозрении на онкопатологию в условиях амбулаторной практики.

Заключение

ПМВКЛ относится к экстранодальным опухолям, происходящим из В-клеток мозгового слоя тимуса. Данное заболевание чаще встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местнораспространенным ростом в пределах переднего верхнего средостения. Однако, как показал представленный клинический случай, возможны и запущенные формы заболевания.

Ввиду редкости ПМВКЛ в амбулаторной практике и ее способности маскироваться под заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем данная патология представляет значительную диагностическую сложность, особенно для терапевтов. Раннее выявление отклонений по результатам рутинных методов диагностики, таких как ЭКГ (например, изменения сегмента ST или зубца T) и флюорография (расширение средостения), требует повышенной онконастороженности.

Таким образом, для улучшения диагностики ПМВКЛ необходимо повышать осведомленность врачей о данной патологии, активно использовать методы визуализации (КТ, магнитно-резонансная томография) при подозрении на объемное образование средостения, внедрять междисциплинарный подход с участием терапевтов, онкологов и радиологов. ➤

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Этическая экспертиза. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая

22.03.2025 г.



Литература

1. Ahmed Z., Afridi S.S., Shahid Z., et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a 2021 update on genetics, diagnosis, and novel therapeutics. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21 (11): e865–e875.
2. Hutchinson C.B., Wang E. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2011; 135 (3): 394–398.
3. Martelli M., Ferreri A.J., Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008; 68 (3): 256–263.
4. Savage K.J. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2022; 140 (9): 955–970.
5. Ассоциация онкологов России и др. Агрессивные нефолликулярные лимфомы... Клинические рекомендации 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016.
7. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Клиническая онкогематология. 2017; 10 (1): 14–23.
8. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбозов и осложнений тромбоэмболии при лимфопролиферативных заболеваниях. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018: 268–278.
9. Ondrejka S.L., Ott G. How I diagnose primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. Am. J. Clin. Pathol. 2021; 156 (4): 497–512.
10. Zhou H., Xu-Monette Z.Y., Xiao L., et al. Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up. Blood Cancer J. 2020; 10 (5): 49.
11. Zhou H., Liu Q., Lu S., et al. Primary mediastinal/thymic diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on incidence and survival. Ann. Hematol. 2023; 102 (7): 1879–1886.
12. Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017; 113: 318–327.
13. Faris J.E., LaCasce A.S. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2009; 7 (2): 125–133.
14. Szydłowska S., Gil L., Dworacki G., et al. Current knowledge and management of primary mediastinal large B-cell lymphoma. Acta Haematologica Polonica. 2024; 55 (3): 137–144.
15. Liaskas A., Dimopoulou M., Piperidou A., et al. Current issues and future perspectives of targeted therapies in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J. Clin. Med. 2025; 14 (4): 1191.
16. Мартынов А.И. Тактика врача-терапевта участкового. Практическое руководство. М., 2021.

Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Mimicking Cardiac Pathology: Challenges of Early Diagnosis

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, T.A. Chebotareva¹, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,2}, Z.S. Gevorgyan^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMLBCL) is a rare, aggressive variant of non-Hodgkin's lymphoma and is most often diagnosed in young women. This clinical case demonstrates an atypical onset of the disease with cardiac symptoms, which hampered timely diagnosis.

Aim of this article is to analyze a clinical case of PMLBCL with a rare onset and discuss the role of a multidisciplinary approach in diagnosis and patient management.

Key points. A 29-year-old female patient presented with complaints of severe bradycardia and dizziness. An ECG revealed third-degree atrioventricular block. After placement of a temporary pacemaker and imaging, a space-occupying lesion was detected in the anterior mediastinum. Histological and immunohistochemical examination of the biopsy confirmed the diagnosis of stage IV PMLBCL. Following a comprehensive examination and the participation of physicians from various specialties, the patient was initiated on therapy using the R-DA-EPOCH protocol.

Conclusion. This clinical case highlights the importance of oncovigilance when interpreting atypical symptoms in young patients and demonstrates the significance of multidisciplinary collaboration in early diagnosis and treatment initiation.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, atrioventricular block, oncovigilance, R-DA-EPOCH



¹ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Городская
поликлиника № 5,
Москва

³ Клинико-диагностический
центр № 4
Департамента
здравоохранения
города Москвы

Случай асистолии у пациента с фокальной эпилепсией

Ю.А. Чайчиц, к.м.н.^{1, 2}, А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, И.М. Хапохов^{1, 3},
М.В. Макаровская, к.м.н.^{1, 3}

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Чайчиц Ю.А., Рязанов А.С., Хапохов И.М., Макаровская М.В. Случай асистолии у пациента с фокальной эпилепсией. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-78-81

Цель. Представить клиническое наблюдение пациентки 45 лет, иллюстрирующее сложности дифференциальной диагностики эпилепсии и кардиогенных синкоп.

Основные положения. В течение 15 лет редкие эпизоды потери сознания с подергиваниями в конечностях у пациентки трактовались как обмороки. Благодаря зарегистрированной во время обследования асистолии у пациентки были диагностированы синкопы кардиоингибиторного типа. Однако тщательный сбор анамнеза выявил важные детали: у пациентки присутствовали также редкие эпизоды дезориентации, по поводу которых она самостоятельно принимала карбамазепин, о чем ранее не сообщала врачам. При повторном видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге после отмены карбамазепина зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность, локализация которой совпадала с выявленной позже с помощью магнитно-резонансной томографии по эпилептологическому протоколу локализацией артериовенозной мальформации, что позволило установить второй диагноз – структурную фокальную эпилепсию.

Заключение. Разбор данного клинического наблюдения показывает, что коморбидность эпилепсии и аритмий, а также потенциальное аритмогенное действие некоторых противоэпилептических препаратов могут значительно затруднять диагностику. Замена карбамазепина на леветирацетам позволила достичь контроля над приступами и минимизировать риск кардиальных осложнений.

Ключевые слова: эпилепсия, приступ, обморок, асистолия

За консультацией невролога обратилась пациентка 45 лет с жалобами на редкие эпизоды потери сознания длительностью до пяти минут, возникающие в бодрствовании без предчувствия и вне зависимости от положения тела. В большинстве случаев потери сознания не сопровождались судорогами или упусканьем мочи, однако дважды свидетели сообщали о подергиваниях рук.

Семейный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен, ближайшие родственники страдали артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца. Пациентка родилась в срок, от первой беременности, перинатальный анамнез без особенностей, братьев и сестер не имеет. Росла и развивалась по возрасту, в детстве у невролога не наблюдалась.



В возрасте около 30 лет впервые в жизни возник пароксизм потери сознания, который пациентка расценила как обморок и связала с переутомлением на работе и сильным недосыпом накануне. В последующем подобные эпизоды повторялись периодически один раз в несколько лет, всегда на фоне возможных провоцирующих факторов (на фоне переутомления или после приема небольших доз алкоголя), о судорогах на тот момент свидетели не сообщали. Пациентка неоднократно обращалась к врачам, по результатам электрокардиографии (ЭКГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологических изменений выявлено не было.

В возрасте 44 лет пациентка потеряла сознание на работе, находясь в кресле. Со слов коллег, наблюдались единичные вздрагивания рук, больше правой. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в приемное отделение многопрофильной больницы, признаков острой сердечно-сосудистой патологии выявлено не было, от дальнейшей госпитализации отказалась. Невролог рекомендовал прохождение 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга. Во время исследования эпилептиформная активность не была выявлена, однако было зарегистрировано клиническое событие, соответствующее кардиогенным синкопам: в бодрствовании, на фоне возникшей в положении сидя асистолии длительностью семь секунд, пациентка потеряла сознание, синусовый ритм восстановился самостоятельно.

В дальнейшем пациентка прошла комплексное кардиологическое обследование: двухсуточный ЭКГ-мониторинг, эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию, тилт-тест. Консультировалась у аритмолога, диагностированы вазовагальные синкопальные состояния, кардиоингибиторный вариант, преходящая остановка синусового узла. Рекомендована катетерная абляция ганглионарных сплетений или имплантация электрокардиостимулятора, от которых пациентка решила временно воздержаться.

Через год вновь произошел эпизод потери сознания на работе, свидетели сообщали о вздрагиваниях и напряжении мышц конечностей. Врач скорой медицинской помощи рекомендовал повторную консультацию невролога.

На приеме при активном расспросе пациентка рассказала, что ранее иногда окружающие замечали состояния «застывания», во время которых она была дезориентирована, заторможена, при этом сама она эти эпизоды амнезировала. По данному поводу по рекомендации знакомых она «периодически» принимала карбамазепин в дозировке от 200 до 600 мг/сут, о чем ранее не сообщала врачам. Пациентке было предложено повторное обследование, в том числе повторное прохождение ночного 12-часового видео-ЭЭГ-мониторинга с отменой карбамазепина и депривацией сна за 24 часа до исследования. На видео-ЭЭГ-мониторинге

зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность в левой лобно-височной области в виде региональных острых волн и комплексов «острая – медленная волна». Выполнена МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу, на которой выявлена артериовенозная мальформация в левой лобной доле. Пациентке был установлен диагноз: структурная фокальная эпилепсия, фокальные приступы с нарушенным сознанием, фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические. Рекомендована отмена карбамазепина. Назначен прием леветиретама с постепенной титрацией дозировки до 1500 мг/сут в два приема.

В последующие 12 месяцев пациентка наблюдалась у невролога и кардиолога, эпизоды нарушения или потери сознания не возникали, с помощью контрольного ЭКГ-мониторинга зарегистрирована двухпучковая блокада и преходящее удлинение скорректированного интервала QT.

Обсуждение

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, которым страдают от 50 до 70 млн людей в мире и которое часто сочетается с другими неврологическими и соматическими расстройствами, но особое внимание в последние годы уделяется кардиальным расстройствам [1]. Около 15% всех смертей у пациентов с эпилепсией возникают в результате внезапной сердечной смерти и острого инфаркта миокарда [2]. Пациенты, перенесшие эпилептический приступ или эпилептический статус, в дальнейшем чаще обращаются к врачам по поводу аритмий [3]. Пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск развития всех видов аритмий, включая фибрилляцию предсердий и брадиаритмии [4], а также повышенный риск ишемической болезни сердца [5].

Для пациентов с эпилепсией характерны такие изменения ЭКГ, как удлинение интервала QTc, поздние потенциалы желудочков и изменения реполяризации желудочков [6]. По данным ЭхоКГ, у пациентов с эпилепсией оказывается снижена фракция выброса левого желудочка, увеличена скорость митрального выброса А-волны и увеличено время изоволюметрической релаксации [1].

Причины кардиальных нарушений при эпилепсии многогранны и, скорее всего, включают в себя несколько компонентов. Некоторые генетические формы эпилепсии сочетаются с синдромом удлиненного QT-интервала, что объясняется генетически обусловленными каналопатиями [7]. Однако у пациентов со структурной этиологией эпилепсии также повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. Это может быть связано с тем, что среди пациентов с эпилепсией выше распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, недостаточная физическая активность и стресс [1]. Кроме того, сердце у пациентов с продолжающимися приступами может



Можно предположить, что ухудшение сердечной деятельности с развитием редких эпизодов асистолии могло произойти также на фоне приема карбамазепина. Оптимальной тактикой лечения в данном случае является отказ от приема препаратов, влияющих на сердечный ритм, в частности карбамазепина, и назначение препарата другой группы, не обладающего подобными нежелательными явлениями, в нашем случае — леветирацетама

поражаться вследствие повторяющихся всплесков уровня катехоламинов в крови и гипоксемии [6]. Наконец, субклинические изменения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в виде преобладания симпатического тонуса также могут создавать условия для развития аритмий, причем вегетативные нарушения могут приводить не только к тахикардиям, но и к брадикардиям [8].

Потенциально опасные аритмии могут возникать непосредственно во время или сразу после эпилептических приступов [9, 10]. Описаны случаи возникновения брадикардии, асистолии и даже фибрилляции предсердий в результате развития эпилептического приступа [11, 12]. Более того, в редких случаях аритмии могут быть единственным проявлением эпилептических приступов, что затрудняет дифференциальную диагностику приступов и кардиальных обмороков [13].

Известно, что некоторые противоэпилептические препараты сами по себе обладают аритмогенными свойствами. В частности, это касается группы блокаторов натриевых каналов, самым известным представителем которых является карбамазепин [14]. Было показано, что повышенный риск аритмий у пациентов с эпилепсией ассоциирован с приемом некоторых противоэпилептических препаратов, в частности с приемом карбамазепина и вальпроевой кислоты [4]. Применение данных препаратов у пациентов с эпилепсией и сопутствующими нарушениями ритма сердца может создавать дополнительный риск потенциально жизнеугрожающих событий.

Пациентка в представленном клиническом случае имела структурную фокальную эпилепсию, обусловленную наличием артериовенозной мальформации в левой лобной доле. Заболевание дебютировало с фокальных приступов с нарушенным сознанием, которые долгое время не расценивались или не осознавались пациенткой как эпилептические, в связи с чем она не сообщала

о них врачам и не имела диагноза эпилепсии. Тем не менее пациентка, по всей видимости, отмечала положительный эффект от приема карбамазепина и продолжала нерегулярно его принимать. Со временем, наиболее вероятно, у пациентки появились сопутствующие нарушения проводимости миокарда, точные причины которых остаются неизвестными, однако могут включать все рассмотренные выше компоненты, учитывая продолжающиеся эпилептические приступы. Считается, что лобная доля не принимает непосредственного участия в регуляции сердечного ритма, однако распространение эпилептиформной активности на соседние височную и островковую доли в свою очередь может приводить к нарушению регуляции сердечной деятельности со стороны вегетативной нервной системы [15]. Наличие в дебюте заболевания фокальных приступов с нарушенным сознанием, типичных для височно-долевой эпилепсии, подкрепляет предположение о вовлечении височной доли в патологический процесс.

Возникшие впоследствии эпизоды потери сознания с большой вероятностью могли представлять собой кардиальные синкопы на фоне асистолии, что было однократно зарегистрировано на видео-ЭЭГ-мониторинге. Можно предположить, что ухудшение сердечной деятельности с развитием редких эпизодов асистолии могло произойти также на фоне приема карбамазепина. Оптимальной тактикой лечения в данном случае является отказ от приема препаратов, влияющих на сердечный ритм, в частности карбамазепина, и назначение препарата другой группы, не обладающего подобными нежелательными явлениями, в нашем случае — леветирацетама. При условии установления контроля над приступами с помощью приема нового препарата риск потенциально опасных аритмий как во время эпилептических приступов, так и в межприступном периоде должен минимизироваться. В дальнейшем, кроме наблюдения состояния пациента у невролога и контроля ЭЭГ, обязательным представляется также наблюдение состояния пациента в динамике у врача-кардиолога с регулярным прохождением комплексного кардиологического обследования, включая холтеровское мониторирование и ЭхоКГ.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложную взаимосвязь между эпилепсией и кардиальными нарушениями. Кардиальные синкопальные состояния не исключают наличие у пациентов эпилепсии. Наоборот, эпилепсия и прием некоторых противоэпилептических препаратов увеличивают риск развития кардиальных расстройств. Тщательный сбор анамнеза, анализ принимаемых препаратов и комплексное нейрофизиологическое и кардиологическое обследование должны в обязательном порядке проводиться всем пациентам с потерями сознания неясного генеза. ➤



Литература

1. Loureiro F.G., Miotto R., Tatsch C.M., et al. The epileptic heart: cardiac comorbidities and complications of epilepsy. Atrial and ventricular structure and function by echocardiography in individuals with epilepsy – from clinical implications to individualized assessment. *Epilepsy Behav. Rep.* 2024; 26: 100668.
2. Surges R., Shmueli S., Dietze C., et al. Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord.* 2021; 23 (1): 17–39.
3. Rossi K.C., Gursky J.M., Pang T.D., Dhamoon M.S. Seizures and status epilepticus may be risk factor for cardiac arrhythmia or cardiac arrest across multiple time frames. *Epilepsy Behav.* 2021; 120: 107998.
4. Cheng C.Y., Hsu C.Y., Wang T.C., et al. Risk of cardiac morbidities and sudden death in patients with epilepsy and no history of cardiac disease: a population-based nationwide study. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96 (4): 964–974.
5. Zack M., Luncheon C. Adults with an epilepsy history, notably those 45–64 years old or at the lowest income levels, more often report heart disease than adults without an epilepsy history. *Epilepsy Behav.* 2018; 86: 208–210.
6. Verrier R.L., Pang T.D., Nearing B.D., Schachter S.C. The epileptic heart: concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav.* 2020; 105: 106946.
7. Chahal C.A.A., Salloum M.N., Alahdab F., et al. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (1): e012264.
8. Журавлев Д.В., Лебедева А.В., Лебедева М.А., Гехт А.Б. Современные представления о вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (3): 131–138.
9. Монахова А.В., Якшина А.Ю., Белоусова Е.Д. Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии.* 2019; 14 (14): 18–22.
10. Рублёва Ю.В., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М., Бурд С.Г. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (4): 50–63.
11. Sowden N., Booth C., Kaye G. Syncope, epilepsy and ictal asystole: a case series and narrative review. *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (1): 25–31.
12. Basili L.M., Morano A., Fattouch J., et al. Ictal atrial fibrillation during focal seizures: a case report and literature review. *Epileptic Disorders.* 2019; 21 (3): 295–301.
13. Giovannini G., Meletti S. Ictal asystole as the first presentation of epilepsy: a case report and systematic literature review. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2014; 2: 136–141.
14. Wang J., Huang P., Yu Q., et al. Epilepsy and long-term risk of arrhythmias. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (35): 3374–3382.
15. Марченко А.А., Журавлёв Д.В., Скальная А.А. и др. Возможности применения кортикальной электрической стимуляции для исследования вегетативной дисфункции у пациентов с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025; 125 (8): 25–34.

A Case of Asystole in a Patient with Focal Epilepsy

Yu.A. Chaichits, PhD^{1,2}, A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, I.M. Khapokhov^{1,3}, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² City Polyclinic No. 5, Moscow

³ Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health, Moscow

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Aim. To present a clinical case of a 45-year-old female patient that illustrates the complexities of differentiating between epilepsy and cardiogenic syncope.

Key points. For 15 years, rare episodes of loss of consciousness with limb twitching were interpreted as syncope. Asystole recorded during examination led to the diagnosis of cardioinhibitory syncope. However, a thorough history revealed important details: the patient also had rare episodes of disorientation, for which she self-administered carbamazepine, a condition she had not previously disclosed to her physicians. A repeat electroencephalographic video monitoring study after discontinuing carbamazepine recorded interictal epileptiform activity, the location of which matched the location of an arteriovenous malformation later identified using magnetic resonance imaging according to the epileptology protocol, leading to a second diagnosis of structural focal epilepsy.

Conclusion. This case highlights that the comorbidity of epilepsy and arrhythmias, as well as the potential arrhythmogenic effects of some antiepileptic drugs, can significantly complicate diagnosis. Substituting carbamazepine with levetiracetam resulted in seizure control and minimized the risk of cardiac complications.

Keywords: epilepsy, seizure, syncope, asystole



¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

² Кемеровский государственный медицинский университет

Возможности применения цилостазола у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в реальной клинической практике

В.В. Кашталап, д.м.н., проф.^{1, 2}, Д.Ю. Седых, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Дарья Юрьевна Седых, md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Возможности применения цилостазола у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 82–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-82-88

Цель. Обсудить возможности использования лекарственного препарата цилостазол в комплексной терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом, представить собственный клинический опыт.

Основные положения. В статье представлен обзор современной научной литературы по использованию препарата цилостазол в комплексной терапии пациентов с мультифокальным атеросклерозом, приведены данные рандомизированных клинических исследований, результаты метаанализов, описаны позиции цилостазола в современных клинических рекомендациях. Приведен клинический случай из реальной врачебной практики лечения пациента с мультифокальным атеросклерозом (ишемической болезнью сердца, периферическим атеросклерозом, перемежающейся хромотой и тяжелой соматической коморбидностью) с использованием цилостазола.

Заключение. Назначение препарата цилостазол пациентам с мультифокальным атеросклерозом может улучшить не только их качество жизни, но и прогноз. Это эффективное средство для улучшения дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой на фоне мультифокального атеросклероза, в том числе и у пациентов с ишемической болезнью сердца, с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или при невозможности ее назначения, например, при наличии бронхиальной астмы.

Ключевые слова: цилостазол, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, ишемический инсульт

Введение

Опытным врачам известно, что цилостазол – представитель класса антиагрегантов. Этот препарат принадлежит к ингибиторам фосфодиэстеразы III с вазодилатирующими, антитромбоцитарными и антипролиферативными свойствами. В реальной клинической практике чаще используют ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел или тикагрелор в качестве антиагрегантных препаратов. Однако, на наш взгляд, применение цилостазола в реальной клинической практике в нашей стране явно недостаточное.

Цилостазол оказывает комплексное воздействие на организм посредством нескольких взаимосвязанных эффектов [1, 2].

- Антитромбоцитарный эффект – ингибируя фосфодиэстеразу III, он повышает внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)

в тромбоцитах, что значительно подавляет их агрегацию и адгезию к поврежденному эндотелию.

- Вазодилатирующий эффект – повышение уровня цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов приводит к их расслаблению и расширению артерий и артериол, включая церебральные, что значительно улучшает органную перфузию.
- Эндотелийпротективный эффект – цилостазол снижает уровень эндотелина-1 и активирует эндотелиальную NO-синтазу, что приводит к повышению уровня оксида азота.
- Противовоспалительный и антипролиферативный эффект – цилостазол подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток интимы сосудов, что может замедлять прогрессирование атеросклероза и снижать риск рестеноза после эндоваскулярных вмешательств.



- Липидоснижающий эффект – цилостазол несколько уменьшает концентрацию проатерогенных фракций липидограммы (триглицеридов) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Эти множественные эффекты выгодно отличают цилостазол от других антиагрегантов, которые обладают в основном только антитромбоцитарным эффектом [3].

В исследованиях применения цилостазола при периферическом атеросклерозе в основном оценивали два ключевых параметра: максимальную дистанцию ходьбы (МДХ) (расстояние, которое пациент может пройти до возникновения непреодолимой боли) и дистанцию ходьбы без боли (ДХББ) (расстояние до появления боли). Так, в объединенном (состоявшем из восьми двойных слепых исследований) исследовании у более чем 2700 пациентов с периферическим атеросклерозом и устойчивой перемежающейся хромотой оценивали эффекты цилостазола (100 мг два раза в день) по сравнению с плацебо в течение 12–24 недель. Было показано, что у пациентов в группе цилостазола МДХ увеличивалась в среднем на 50% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) и ДХББ – на 67% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). При этом по данным опросников отмечали улучшение качества жизни в группе цилостазола. Таким образом, цилостазол эффективно повышал дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой на фоне периферического атеросклероза благодаря своему комплексному действию [4].

В научной литературе также описаны результаты исследований по сравнению эффектов цилостазола и пентоксифиллина. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании 2000 г. 698 пациентов с периферическим атеросклерозом и перемежающейся хромотой умеренной и тяжелой степени получали цилостазол (100 мг два раза в день), пентоксифиллин (400 мг три раза в день) или плацебо в течение 24 недель. По результатам исследования, цилостазол увеличил МДХ на 54% ($p < 0,001$), а ДХББ – на 90% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. При этом пентоксифиллин не показал статистически значимых улучшений по сравнению с плацебо. Таким образом, цилостазол превосшел пентоксифиллин по всем показателям эффективности [5].

В других исследованиях и метаанализах подтверждено, что цилостазол характеризуется комплексным протективным эффектом у пациентов с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей и перемежающейся хромотой [6, 7].

На фоне использования цилостазола не только уменьшается выраженность симптомов ишемии при периферическом атеросклерозе, но и снижается риск рестеноза в стенте после стентирования процедур на коронарных и периферических артериях, что подтверждено рядом ученых. В исследовании CREST (Cilostazol for Restenosis Trial, 2002 г.) было показано, что у пациентов, получавших цилостазол после стентирования коронарных артерий, частота рестеноза

была значимо ниже, а частота основных неблагоприятных сердечных событий (MACE) была сравнима с частотой в группе, получавшей тиклопидин [8].

В более позднем исследовании, которое также получило неофициальное название CREST (A Randomized Controlled Trial of Cilostazol for Prevention of Restenosis after Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions, 2013 г.), показано, у 76 пациентов после успешной баллонной ангиопластики и стентирования подколенной артерии применение цилостазола (200 мг/день) в течение шести месяцев сопровождалось значительно меньшей частотой рестеноза (более 50% от исходного диаметра) по сравнению с плацебо: 0% в группе цилостазола против 35,3% в группе плацебо ($p < 0,05$). Таким образом, цилостазол эффективен в профилактике рестеноза после эндоваскулярного лечения поражений коронарных и подколенных артерий [9].

В настоящее время цилостазол имеет прочные позиции в международных клинических рекомендациях. В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) 2024 г. предложено использовать цилостазол для пациентов с перемежающейся хромотой с целью улучшения симптомов и повышения толерантности к физической нагрузке (класс I, уровень доказательности A). В рекомендациях отмечается, что пентоксифиллин может быть рассмотрен, но его эффективность менее убедительна (класс IIb). В американских рекомендациях цилостазол также рассматривается как препарат для профилактики риска рестеноза после эндоваскулярного стентирования периферических артерий и упоминается как возможная альтернатива для пациентов с переносимостью АСК (класс IIb, уровень доказательности B-R) [10]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2017 г. применение цилостазола (100 мг два раза в день) также рассматривается для улучшения ДХББ у пациентов с периферическим атеросклерозом и симптоматикой (класс I, уровень доказательности A). Подчеркивается, что терапия цилостазолом должна проводиться на фоне оптимального медикаментозного лечения, включая статины и антиагреганты, и в сочетании с программой лечебной ходьбы [11].

Для улучшения переносимости назначение цилостазола рекомендуется начинать с половинной дозы (50 мг два раза в день) в течение 2–3 недель с последующим увеличением до стандартной (100 мг два раза в день). Эффект уменьшения боли при ходьбе проявляется через 4–12 недель после назначения. Принимать цилостазол следует за 30 минут до еды или через два часа после еды, хотя прием с пищей может уменьшить возможный дискомфорт.

Таким образом, цилостазол является краеугольным камнем медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом и перемежающейся хромотой, значительно улучшая функциональный статус и качество жизни пациентов [12].



Цилостазол может применяться и для профилактики риска повторного атеротромботического инсульта. Этой теме было посвящено плацебо-контролируемое многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование CSPS (Cilostazol Stroke Prevention Study, 2000 г.) 1095 пациентов в Японии с перенесенным в течение 1–6 месяцев до начала испытания ишемическим инсультом. Пациенты были рандомизированы в две группы: принимавших цилостазол (100 мг два раза в день) и плацебо. По результатам этого исследования показано, что в течение времени приема частота рецидивов инсульта была на 41,7% ниже, чем в группе плацебо. При этом в группе цилостазола был также значительно ниже риск кровотечений. Таким образом, цилостазол зарекомендовал себя как эффективное средство в профилактике рецидива инсульта с хорошим профилем безопасности [13].

Также хотелось бы обратить внимание на исследование CSPS 2 (Cilostazol Stroke Prevention Study 2) 2010 г. Это многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 2757 пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе (Япония). Пациенты также были рандомизированы на две группы: приема цилостазола (100 мг два раза в день) и АСК (81 мг один раз в день). По результатам исследования было выяснено, что цилостазол не уступил АСК в профилактике рецидива инсульта (частота рецидивов 2,76% против 3,71% соответственно). При этом частота геморрагических событий в группе цилостазола была на 54% ниже, чем при приеме АСК ($p = 0,0004$). Исследователи сделали выводы, что цилостазол является эффективной и более безопасной в отношении кровотечений альтернативой АСК при длительном приеме для профилактики риска повторного ишемического инсульта [14].

Наконец, в исследовании CSPS 2019 г. оценивалось применение комбинации цилостазола с АСК или клопидогрелом в сравнении с монотерапией АСК или клопидогрелом в профилактике повторного ишемического инсульта. Это было открытое рандомизированное слепое по оценке конечных точек исследование у 1879 пациентов в Японии с высоким риском рецидива инсульта. Рецидив ишемического инсульта был отмечен у 29 (3%) из 932 пациентов в группе двойной терапии и у 64 (7%) из 947 пациентов в группе монотерапии за 1,4 года наблюдения, без увеличения частоты тяжелых кровотечений [15]. В клинических рекомендациях по профилактике и лечению инсульта в Японии цилостазол рекомендован в качестве варианта монотерапии для вторичной профилактики ишемического инсульта (класс I, уровень доказательности A). В документе также рассмотрена комбинация цилостазола с АСК или клопидогрелом для лечения пациентов с интракраниальным атеросклерозом или высоким риском рецидива инсульта. Таким образом, нет сомнений, что цилостазол характеризуется эффектами по профилактике риска повторного атеротромботического инсульта [16].

Цилостазол обладает рядом других преимуществ по сравнению с АСК и ривароксабаном, особенно

в отношении вторичной профилактики инсульта и лечения периферического атеросклероза.

- При использовании цилостазола риск геморрагического инсульта и крупных кровотечений существенно меньше по сравнению с АСК. В метаанализах и систематических обзорах показано, что цилостазол снижает риск геморрагического инсульта на 73% и общих кровотечений – на 48% по сравнению с АСК, при этом его эффективность в профилактике повторных сосудистых событий выше или сопоставима с АСК. В странах Азиатско-Тихоокеанского региона при использовании цилостазола отмечено меньшее количество рецидивов инсульта и крупных внечерепных кровотечений по сравнению с АСК, хотя этот препарат чаще вызывает головную боль и другие неопасные побочные эффекты [17].
- Цилостазол обладает плейотропными свойствами (вазодилатация, улучшение липидного профиля, антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов), что может способствовать замедлению прогрессирования атеросклероза и уменьшению толщины комплекса интима-медиа [18].
- Цилостазол не увеличивает риск кровотечений даже при комбинированной терапии с другими антиагрегантами, что делает его применение предпочтительным у пациентов с высоким риском кровотечений. Он демонстрирует большую безопасность по сравнению с ривароксабаном, который (особенно в комбинации с АСК) снижает риск крупных сосудистых событий и ампутаций у пациентов с атеросклерозом, но увеличивает риск любых кровотечений, особенно у пациентов с высоким риском таковых (применение ривароксабана в комбинации с АСК в этом случае не рекомендовано) [19].

Лечение пациента с мультифокальным атеросклерозом – сложная задача для практикующего врача [20, 21]. Назначение лекарственного препарата комплексного действия может улучшить не только качество жизни пациента, но и прогноз. Мы приводим клинический случай применения цилостазола из реальной практики. Пациент подписал информированное добровольное согласие на опубликованную публикацию клинического случая, одобренную локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Клинический случай

Пациент М., 57 лет, пенсионер, неработающий, образование высшее, женат. Проживает в городе Кемерово. Предъявляет жалобы: на эпизодические давящие боли за грудиной и одышку смешанного характера при физической нагрузке умеренной интенсивности, с иррадиацией в лопатку, прекращающиеся в покое в течение 1–2 минут или при приеме препаратов нитроглицерина; повышение артериального давления (АД); боли в ногах при ходьбе на 250 м, проходящие в состоянии покоя; утомляемость ближе к вечеру.



Анамнез заболевания. Клинические симптомы артериальной гипертензии (АГ) в течение 20 лет, максимальное повышение АД – до 180/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 130/70 мм рт. ст. Обследован, диагноз гипертонической болезни установлен. Антигипертензивная терапия регулярная (периндоприл, 4 мг и бисопролол, 2,5 мг). В 2020 г. перенес атеротромботический инсульт в вертебробазилярном бассейне, без последующего очагового неврологического дефицита.

С лета 2020 г. прослеживается клиническая картина ишемической болезни сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения в пределах функционального класса (ФК) II, была проведена плановая коронароангиография. Выявлен коронарный атеросклероз: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 45%, задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии – 40%. Показаний к реваскуляризации коронарных артерий на момент исследования не выявлено. Назначена терапия, в последующем сохранилась клиническая картина стенокардии прежней выраженности. Инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца отрицает. В течение трех лет отмечает присоединение болей в ногах при ходьбе. Ранее были выявлены стенозы обеих бедренных и обеих подколенных артерий до 50%. Исходная ДХББ – свыше 1000 м, в настоящий момент – 250 м. На учете у сосудистого хирурга не состоит. Регулярно принимает бисопролол, 2,5 мг; периндоприл, 4 мг; аторвастатин, 20 мг; учитывая небезопасность приема АСК на фоне выставленного диагноза бронхиальной астмы пациенту назначен клопидогрел, 75 мг. Ранее был выявлен стеноз внутренней сонной артерии справа – 50%.

Анамнез жизни. Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Хронические заболевания – полипозный риносинусит; бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая), частично контролируемая, дыхательная недостаточность 0-й степени (Симбикорт Турбухалер, 160/4,5 мкг/доза – два раза в день (утром, вечером)). Имеет отягощенный ранний наследственный анамнез по отцу (инфаркт миокарда и инсульт в 54 года), у матери с 60 лет – клинические симптомы бронхиальной астмы. Травмы отрицает. Операции: аппендэктомия в 1998 г. В прошлом длительно курил. В настоящее время перешел на электронные системы нагревания табака с целью постепенного отказа от курения. Алкоголь употребляет в умеренном количестве 2–3 раза в месяц. Пищевую аллергию отрицает. Гемотрансфузии не проводили. С 2021 г. выставлен диагноз язвы желудка с однократным эпизодом желудочно-кишечного кровотечения (ведение консервативное).

Физикальный статус. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки – чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Отеков нет. Рост – 178 см, вес – 73 кг, индекс массы тела – 23 кг/м². Нормотермия. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) – 17 в минуту. Сатурация без кислорода 96%. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет. Частота сокращений сердца (ЧСС) – 72 уд/мин. АД – 140/70 мм

рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, стул регулярный, оформленный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Диурез свободный, адекватен гидратации.

Клинический диагноз. Основное заболевание: мультифокальный атеросклероз (МФА), ИБС. Коронарный атеросклероз: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 45%, задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии – 40%. Стенокардия напряжения, ФК II. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – 57%, I стадия, ФК II. Атеросклероз экстракраниальных артерий. Стеноз внутренней сонной артерии справа – 50%. Резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения в 2020 г. в вертебробазилярном бассейне. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Хроническая ишемия нижних конечностей IIА стадии.

Фоновые заболевания. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ I стадии, риск 4. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. Скорость клубочковой фильтрации – 63 мл/мин/1,73 м².

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая), частично контролируемая, дыхательная недостаточность 0-й степени; полипозный риносинусит; язвенная болезнь желудка, ремиссия.

Пациент относится к категории очень высокого риска.

Рекомендации по ведению пациента:

- цветное дуплексное сканирование магистральных артерий нижних конечностей;
- наблюдение кардиолога, ангионевролога, сосудистого хирурга, пульмонолога, оториноларинголога 1–2 раза в год (или при ухудшении самочувствия);
- строгое соблюдение гипохолестериновой диеты (низкое содержание животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки);
- увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждое, преимущественно аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба);
- регулярное ведение дневника АД (целевое – 120–129/70–79 мм рт. ст.), целевая ЧСС – 55–60 уд/мин в покое;
- к дообследованию – общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей;
- через 4–6 недель контроль липидограммы (целевые значения – уровень общего холестерина (ОХС) < 4,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) < 1,4 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) < 1,7 ммоль/л, холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) > 1,0 ммоль/л, определение уровня липопротеида (а) – однократно;
- продолжить воздерживаться от курения.



Результаты обследования пациента

Общий анализ крови	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	10
Гемоглобин, г/л	139
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,41
Лейкоциты, $10^9/л$	7,8
Тромбоциты, $10^9/л$	193
Гематокрит, %	41,6
Эозинофилы, %	0,8
Нейтрофилы, %	74,7
Лимфоциты, %	17,7
Моноциты, %	6,0
Базофилы, %	0,8
Общий анализ мочи	
Цвет	Соломенно-желтая
Прозрачность	Прозрачная
Удельный вес, г/л	1020
pH	5,0
Белок, г/л	Отр.
Сахар	Отр.
Слизь	Отр.
Лейкоциты, в п/зр	0–1
Эритроциты, в п/зр	Отр.
Эпителий плоский, в п/зр	0–1
Цилиндры, в п/зр	Отр.
Бактерии	Отр.
Соли	Отр.
Биохимический анализ крови	
Креатинин, мкмоль/л	66
Мочевина, ммоль/л	4,3
Глюкоза, ммоль/л	5,2
K^+ , ммоль/л	4,3
Na^+ , ммоль/л	142
Билирубин, мкмоль/л	12
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	25
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28
ОХС, ммоль/л	5,4
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,19
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,83
ТГ, ммоль/л	0,8
Международное нормализованное отношение	1,05
Протромбиновый индекс, %	91,0
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	26,5
Электрокардиография. Синусовый ритм. ЧСС – 68 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Без существенных изменений питания по миокарду	
Эхокардиография. Фракция выброса левого желудочка – 57%, гипертрофия миокарда левого желудочка, по клапанам и перикарду без особенностей, нарушений локальной сократимости левого желудочка не отмечается	
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Церебральный атеросклероз. Стеноз внутренней сонной артерии слева 20%	
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз общей бедренной артерии справа – 30%, слева – 15%	



К лечению назначены:

- триметазидин ОД, 80 мг, утром;
- бисопролол, 5 мг, утром;
- амлодипин, 2,5 мг, на ночь;
- липидснижающая терапия – аторвастатин, 20 мг, вечером;
- антигипертензивная терапия – периндоприл, 8 мг, утром;
- антитромботическая терапия с учетом ограничений для приема АСК и ривароксабана (бронхиальная астма, высокий риск кровотечений), а также значимых эффектов цилостазола по уменьшению проявлений хронической ишемии нижних конечностей, профилактике повторного атеротромботического инсульта и минимальному риску кровотечений на фоне его приема – цилостазол, 50 мг, два раза в день (утром и вечером) с последующим повышением дозы до 100 мг, два раза в день;
- омепразол, 20 мг, на ночь для профилактики риска желудочно-кишечных кровотечений.

Через три месяца пациент пришел на повторный прием к кардиологу с результатами дообследования (таблица). Развития сердечно-сосудистых осложнений за данный период времени не зарегистрировано. На визите отмечает нивелирование ангинозных болей и нормализацию АД, увеличение ДХББ до 550 м. Объективный осмотр без клинически значимых изменений по органам и системам: нормотермия, ЧД – 15 в минуту, ЧСС – 60 уд/мин, АД – 123/70 мм рт. ст.

В лечении изменена доза аторвастатина с 20 до 40 мг на ночь с присоединением эзетимиба 10 мг утром. Наблюдение и немедикаментозную коррекцию принято решение продолжить в прежнем объеме.

В представленном клиническом случае продемонстрирована эффективность инициированного комплексного лечения у пациента с МФА, в том числе обращает на себя внимание успешный опыт применения цилостазола в терапии МФА и перемежающейся хромоты с увеличением ДХББ. Несмотря на исходное наличие ИБС, стенокардия на фоне лечения не рецидивировала из-за усиления коронарной терапии.

Назначение цилостазола рекомендуется в качестве терапии у пациентов с перемежающейся хромотой,

у которых изменение образа жизни и другие надлежащие вмешательства оказались недостаточными для уменьшения симптомов перемежающейся хромоты, особенно среди пациентов со стенотическими поражениями бедренных артерий, ограничениями для приема других антитромботических препаратов. Следует отметить, что фибрилляция предсердий (любая форма этой аритмии), если она развивается у пациентов, является ограничением как для приема АСК в виде монотерапии, в виде комбинации с ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в день, так и для цилостазола и клопидогрела, поскольку таким пациентам необходимо назначение пероральных антикоагулянтов (чаще всего они имеют высокий риск тромбозомболических осложнений). При этом другие аритмии (желудочковая экстрасистолия, исключая пароксизмальную желудочковую тахикардию, требующую интенсивного ведения, пароксизмальная суправентрикулярная и предсердная тахикардия) не являются ограничением для приема цилостазола.

Заключение

Цилостазол – это лекарственный препарат из класса ингибиторов фосфодиэстеразы III, обладающий комплексными вазодилатирующими, антитромботическими и антипролиферативными эффектами. Он одобрен для использования в качестве средства улучшения дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой на фоне мультифокального атеросклероза, в том числе и у пациентов с ИБС, с непереносимостью АСК или при невозможности ее назначения, например, при наличии бронхиальной астмы. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Публикация подготовлена в рамках деятельности по теме № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараиш), № 122012000364-5 от 20.01.2022 г.

Литература

1. Kherallah R.Y., Khawaja M., Olson M., et al. Cilostazol: a review of basic mechanisms and clinical uses. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2022; 36 (4): 777–792.
2. Sohn M., Lim S. The role of cilostazol, a phosphodiesterase-3 inhibitor, in the development of atherosclerosis and vascular biology: a review with meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2593.
3. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., et al. Update on cilostazol: a critical review of its antithrombotic and cardiovascular actions and its clinical applications. *J. Clin. Pharmacol.* 2022; 62 (3): 320–358.
4. Thompson P.D., Zimet R., Forbes W.P., Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (12): 1314–1319.
5. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R., et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am. J. Med.* 2000; 109 (7): 523–530.



6. Beebe H.G., Dawson D.L., Cutler B.S., et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (17): 2041–2050.
7. Brown T., Forster R.B., Cleanthis M., et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 6 (6): CD003748.
8. Douglas J.S.Jr., Holmes D.R.Jr., Kereiakes D.J., et al. Cilostazol for restenosis trial (CREST) investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation.* 2005; 112 (18): 2826–2832.
9. Tomoi Y., Soga Y., Fujihara M., et al. Outcomes of endovascular therapy for upper extremity peripheral artery disease with critical hand ischemia. *J. Endovasc. Ther.* 2016; 23 (5): 717–722.
10. Gornik H.L., Aronow H.D., Goodney P.P., et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024; 149 (24): e1313–e1410.
11. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (9): 763–816.
12. Conte M.S., Aulivola B., Barshes N.R., et al. Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guideline on the management of intermittent claudication: focused update. *J. Vasc. Surg.* 2025; 82 (2): 303–326.e11.
13. Gotoh F., Tohgi H., Hirai S., et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2000; 9 (4): 147–157.
14. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S., et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (10): 959–968.
15. Toyoda K., Uchiyama S., Yamaguchi T., et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (6): 539–548.
16. de Havenon A., Sheth K.N., Madsen T.E., et al. Cilostazol for secondary stroke prevention: history, evidence, limitations, and possibilities. *Stroke.* 2021; 52 (10): e635–e645.
17. McHutchison C., Blair G.W., Appleton J.P., et al. Cilostazol for secondary prevention of stroke and cognitive decline: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2020; 51 (8): 2374–2385.
18. Wan H., Huang T., Yang P., et al. Efficacy and safety of cilostazol for atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022; 79 (3): 390.
19. Chen C., Kan Y., Shi Z., et al. Low dose rivaroxaban for atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 608247.
20. Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Эффективная антитромботическая терапия при мультифокальном атеросклерозе. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024; 8 (1): 42–47.
21. Каторкин С.Е., Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Кушнарьчук М.Ю. Применение препарата цилостазола в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом на фоне сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2022; 16 (14): 24–31.

Real-World Use of Cilostazol in Patients with Multifocal Atherosclerosis

V.V. Kashtalap^{1,2}, D.Yu. Sedykh¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University

Contact person: Darya Yu. Sedykh, md-sedih@mail.ru

Aim. Discuss the possibilities of using the multifaceted drug cilostazol in the comprehensive therapy of patients with multifocal atherosclerosis, and present own clinical experience.

Key points. The article presents a modern overview of the drug cilostazol for the complex therapy of patients with multifocal atherosclerosis, presents data from randomized clinical trials, the results of meta-analyses, the position of cilostazol in modern clinical guidelines. The possibilities of therapy of patients with multifocal atherosclerosis (with coronary heart disease, peripheral atherosclerosis, intermittent claudication and severe somatic comorbidity) using cilostazol are presented in a clinical case from real medical practice.

Conclusion. The use of cilostazol in patients with multifocal atherosclerosis can improve not only their quality of life, but also their prognosis. It is an effective treatment for improving walking distance in patients with intermittent claudication due to multifocal atherosclerosis, including those with coronary artery disease, who are intolerant to aspirin or for whom it cannot be prescribed, such as those with asthma.

Keywords: coronary heart disease, multifocal atherosclerosis, bronchial asthma, cilostazol



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

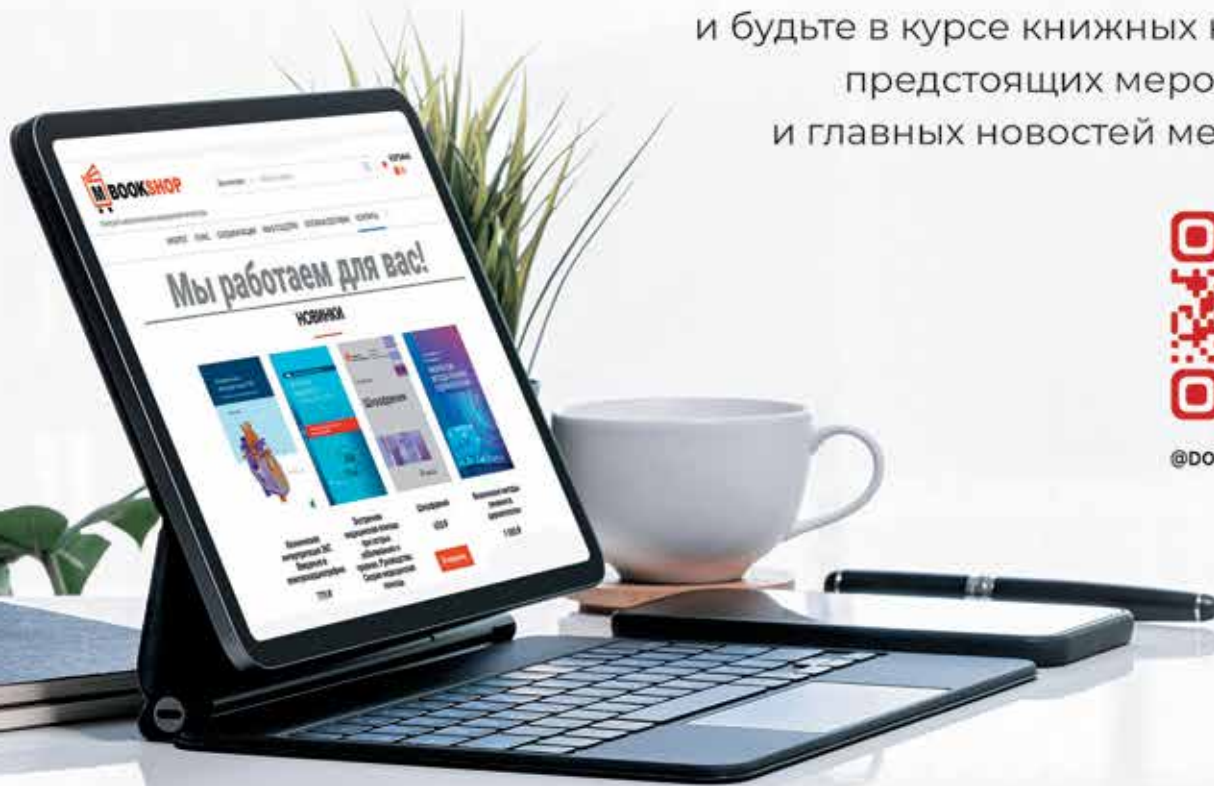


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR