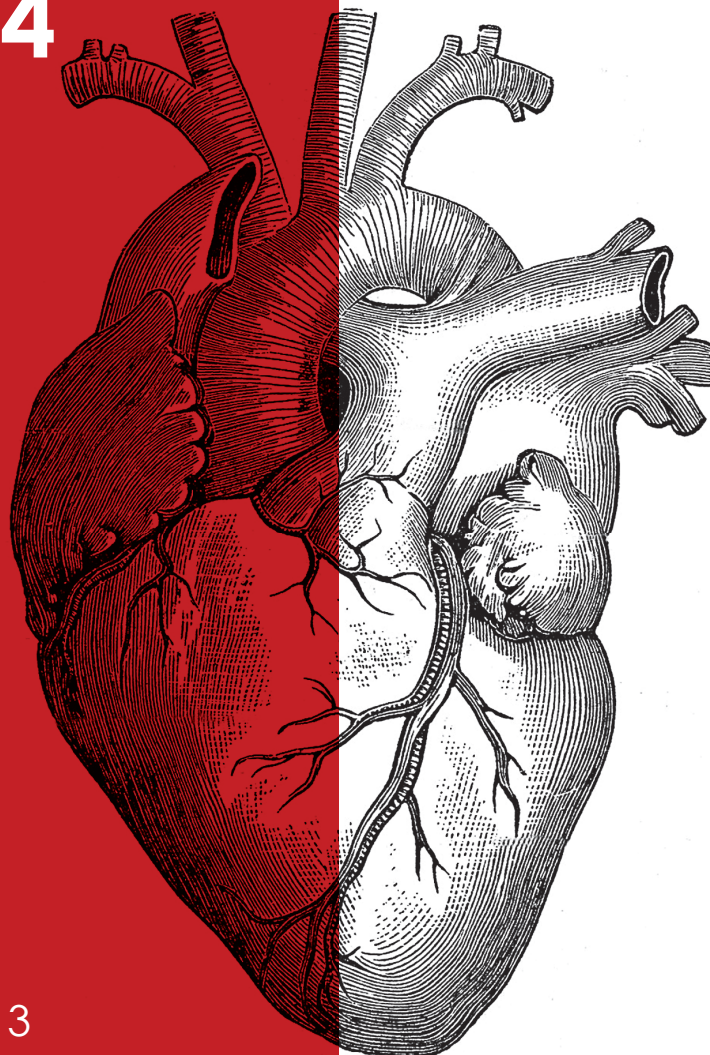


ЭФФЕКТИВНАЯ

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

31

ТОМ 20  
2024КАРДИОЛОГИЯ  
И АНГИОЛОГИЯ № 3

Новые рекомендации  
Европейского общества  
кардиологов 2024 г.:  
комментарии экспертов

9

Влияние частоты  
сердечных сокращений  
на риск развития  
ортостатической гипотензии  
у пожилых пациентов  
с артериальной  
гипертензией

58

Возможности  
современных  
биомаркеров  
в прогнозировании  
неблагоприятных  
сердечно-сосудистых  
событий

70


[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



# VQ ФОРМУЛА ОТ КОМПАНИИ «ЗДОРОВЫЙ ХЛЕБ» ВЫБОР ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА!

Компания «Здоровый Хлеб» — малая технологическая компания, производит инновационные запатентованные функциональные хлебобулочные изделия для здорового образа жизни и активного долголетия!

Продукция рекомендована Национальным обществом по изучению проблем липидологии и ассоциированных метаболических заболеваний.

«Белково-полбяной» хлеб — натуральный функциональный пищевой продукт, с пониженным содержанием углеводов, высоким содержанием пищевых волокон, растительного белка, ряда витаминов и минеральных веществ.

**Без добавления:** сахара, х/п дрожжей, консервантов, синтетических БАВ.

Для рационального, сбалансированного питания при метаболическом синдроме, дислипидемии, нарушении углеводного обмена, ожирении, артериальной гипертензии, метаболическом поражении печени, дисбиозе кишечника.

**В составе:** цельнозерновая полбяная мука, вода, закваска (цельнозерновая полбяная мука, вода), мука из бобов люпина, льняная мука, топинамбур пищевой сушеный, семена льна, соль поваренная пищевая, отруби полбяные, добавки семян подсолнечника/тыквы/киноа и ягод в зависимости от вида в линейке вкусов.

**Пищевая и энергетическая ценность в 100 г продукта:**

белки – 12-15 г, жиры – 8 г, углеводы – 27 г, пищевые волокна – 13-17 г, ккал/кДж: 230/950

## Всего 100 граммов в день – это:

**15-20% НОРМЫ БЕЛКА**

Наращивание мышечной массы

**60% ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН**

Нормализация микрофлоры и перистальтики кишечника

**45% МАГНИЯ**

Нормализация функционирования мышц, включая сердечную

**44% ФОСФОРА**

Нормализация состояния костей

**30 % ЖЕЛЕЗА**

Нормализация синтеза гемоглобина

**62% ВИТАМИНА Е**

Защита клеток от окислительного стресса

**20-90% ВИТАМИНА ГРУППЫ В**

Нормализация энергетического обмена

\*от рекомендуемой суточной нормы потребления, согласно ТР ТС 022 «Пищевая продукция в части её маркировки»

Проведены исследования по эффективности применения белково-полбяного хлеба при запорах у детей.



## Ассортимент хлебов:



БЕЛКОВО-ПОЛБЯНОЙ  
С СЕМЕНАМИ ЛЬНА  
И ПОДСОЛНЕЧНИКА

БЕЛКОВО-ПОЛБЯНОЙ  
МНОГОЗЕРНОВОЙ

БЕЛКОВО-ПОЛБЯНОЙ  
С ИЗЮМОМ И СЕМЕЧКАМИ

БЕЛКОВО-ПОЛБЯНОЙ  
С ЧИА И КИНОА



## Где купить:

сайт компании



vqformula.ru



ozon fresh



вкусвилл



самокат



яндекс лавка



перекрёсток



азбука вкуса

## Как найти?

Всегда вводите в поиске «белково-полбяной хлеб»

+7 992 170-59-42

info@vqformula.ru





**Главный научный редактор**

**Ойноткинова Ольга Шонкорова** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии



**Заместитель главного научного редактора**

**Ройтберг Григорий Ефимович** – д.м.н., профессор, академик РАН



**Заместитель главного научного редактора**

**Мацкелишвили Симон Теймуразович** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



**Заместитель главного научного редактора**

**Мамедов Мехман Ниязиевич** – д.м.н., профессор, иностранный член АМН Республики Таджикистан



**Заместитель главного научного редактора**

**Погожева Алла Владимировна** – д.м.н., профессор



**Ответственный секретарь**

**Дербенева Светлана Анатольевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Алекян Баграт Гегамович** - д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Агеев Фаиль Таипович** - д.м.н., профессор (Москва)

**Бузиашвили Юрий Иосифович** - д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Бубнова Марина Геннадьевна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Васюк Юрий Александрович** - д.м.н., профессор (Москва)

**Виллевалде Светлана Владимировна** - д.м.н., профессор

**Воевода Михаил Иванович** - д.м.н., профессор, академик РАН (Новосибирск)

**Габинский Ян Львович** - д.м.н., профессор (Екатеринбург)

**Глезер Мария Генриховна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Гринштейн Юрий Исаевич** - д.м.н., профессор (Красноярск)

**Журавлева Марина Владимировна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Кобалава Жанна Давидовна** - профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН (Москва)

**Коков Владимир Сергеевич** - д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Комиссаренко Ирина Арсеньевна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Кухарчук Валерий Владимирович** - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

**Ларина Вера Николаевна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Лопатин Юрий Михайлович** - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

**Лищук Александр Николаевич** - д.м.н., профессор (Красногорск)

**Маслова Ольга Михайловна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Мкртумян Ашот Мусаелович** - д.м.н., профессор (Москва)

**Никитюк Дмитрий Борисович** - д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Остроумова Ольга Дмитриевна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Ревিশвили Амиран Шотаевич** - д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

**Скибицкий Виталий Викентьевич** - д.м.н., профессор (Краснодар)

**Шляхто Евгений Владимирович** - д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)

**Щербакова Марина Юрьевна** - д.м.н., профессор (Москва)

**Алекперов Эльман Заур оглы** - д.м.н., профессор (Баку, Азербайджан)

**Олимов Насим Ходжаевич** - д.м.н., профессор (Душанбе, Таджикистан)

**Сейсембеков Тельман Зейнуллоевич** - д.м.н., профессор (Астана, Казахстан)

**Галал Э. Нагиб Элькилани** - профессор (Адджман, Объединенные Арабские Эмираты)

## РЕДАКЦИЯ СОТРУДНИЧАЕТ:



РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССОРСКОЕ СОБРАНИЕ  
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ



Комиссия  
Российской Федерации  
по делам ЮНЕСКО





XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

## МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте [mk.mediexpo.ru](http://mk.mediexpo.ru)

XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, [info@nqi-russia.ru](mailto:info@nqi-russia.ru), [nqi-russia.ru](http://nqi-russia.ru)





Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 31.  
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

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

**Главный научный редактор направления  
«Кардиология и ангиология»**  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, д.м.н., проф.

**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)  
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, член-корр. 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. (Москва)  
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)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, 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. 2024.  
Volume 20. Issue 31.  
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

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

**Chief Scientific Editor of the Field  
of 'Cardiology and Angiology'**  
O.Sh. OYNOTKINOVA, PhD, Prof.

**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)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, 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 (Moscow)  
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)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., 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. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, 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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, 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. ГАДЖИГОРОВА, 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

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### Неврология и психиатрия

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. ОБУХОВА,  
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 (St. Petersburg)  
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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, 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. GADZHIGOROVA, 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

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### Neurology and Psychiatry

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. NEZANNOV,  
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. ФУРСОВА

### **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. КОТЕНКОВ,  
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, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

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

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](http://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](http://www.umedp.ru).

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

### **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. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, 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, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA Ye. PERVUSHINA

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

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](http://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](http://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 рекомендации

О.М. МАСЛЕННИКОВА, О.Ш. ОЙНОТКИНОВА,  
С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ  
Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов  
2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов:  
что нового 9

## Оригинальные исследования

О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ,  
О.М. МАСЛЕННИКОВА, В.И. КОМЕДИНА, А.А. ЕРШОВ,  
С.И. ГЛАЗУНОВА  
Оценка состояния здоровья женщин с сердечно-сосудистыми  
и гормонально-метаболическими рисками в постменопаузе  
и способы кардиопротективной коррекции 24

С.А. ДЕРБЕНЕВА, О.Ш. ОЙНОТКИНОВА,  
А.В. СТАРОДУБОВА, А.В. ПОГОЖЕВА  
Особенности параметров нутриметаболометрии  
у пациентов с атерогенной гиперлипотеинемией 34

Д.Ю. УСACHEV, Б.С. ДОМБАНАЙ, А.Н. ЛИЩУК,  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, А.Г. НАЗАРЕНКО,  
В.Н. ШИМАНСКИЙ, Н.А. КОНОВАЛОВ, О.И. ШАРИПОВ,  
Г.В. ДАНИЛОВ, М.А. СТЕПАНЯН  
Анализ послеоперационных осложнений  
в кардио- и нейро-ангио-хирургической клинике:  
что остается вне поля зрения 42

## Клинические исследования

С.Г. КАНОРСКИЙ, Ф.А. КОВАЛЕНКО, М.Н. МАМЕДОВ  
Ортоstaticкая и постпрандиальная гипотензия:  
есть ли взаимосвязь? 52

Ф.А. КОВАЛЕНКО, С.Г. КАНОРСКИЙ  
Влияние частоты сердечных сокращений на риск развития  
ортоstaticкой гипотензии у пожилых пациентов  
с артериальной гипертензией 58

И.Г. ПОЛОЗКОВА, Н.Б. КОРЧАЖКИНА, М.С. РЫБАЧЕНКО,  
А.А. МИХАЙЛОВА, О.И. ПОЛОЗКОВ, Ю.В. ФРОЛОВА  
Эволюция развития криобаллонной аблации  
фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов 64

В.Н. ОРАНЖЕРЕЕВА, О.Л. БЕЛАЯ, Е.В. КОВАЛЕНКО,  
Л.И. МАРКОВА, О.И. ТЕРЕЩЕНКО, З.В. КУРОПТЕВА  
Возможности некоторых современных биомаркеров  
в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых  
событий у больных ишемической болезнью сердца  
и хронической болезнью почек 70

## Обзор

С.А. ДЕРБЕНЕВА, О.Ш. ОЙНОТКИНОВА,  
А.В. СТАРОДУБОВА, А.В. ПОГОЖЕВА  
Гомоцистеин – мультифактор коморбидности 76

## Клиническая практика

С.А. ЦАЦУРОВА, А.А. СУМБАЕВ, А.Л. БЕДЖАНЫАН,  
Е.А. ТЮРИНА, Е.П. ЕВСЕЕВ, Ю.В. ФРОЛОВА  
Влияние коморбидности и периоперационных рисков  
на выбор этапности хирургического лечения пожилых  
кардиоонкологических пациентов 82

И.Г. ПОЛОЗКОВА, Н.Б. КОРЧАЖКИНА, М.С. РЫБАЧЕНКО,  
А.А. МИХАЙЛОВА, Е.П. ЕВСЕЕВ, Ю.В. ФРОЛОВА  
Влияние кардиометаболической патологии и приверженности  
терапии у пациентов с тахикардией индуцированной кардиомиопатией 88

# Contents

## Clinical Recommendations

O.M. MASLENNIKOVA, O.S. OYNOTKINOVA,  
S.T. MATSKEPLISHVILI  
Review of the Recommendations of the European Society  
of Cardiology 2024 on the Management of Chronic Coronary  
Cyndromes: What's New

## Original Studies

O.Sh. OYNOTKINOVA, S.T. MATSKEPLISHVILI,  
O.M. MASLENNIKOVA, V.I. KOMEDINA, A.A. ERSHOV,  
S.I. GLAZUNOVA  
Assessment of the Health Status of Postmenopausal Women  
with Cardiovascular and Hormonal-Metabolic Risks and Methods  
of Cardioprotective Correction

S.A. DERBENEVA, O.Sh. OYNOTKINOVA,  
A.V. STARODUBOVA, A.V. POGOZHEVA  
Features of Nutrimetabolometry Parameters in Patients  
with Atherogenic Hyperlipoproteinemia

D.Yu. USACHEV, B.S. DOMBAANAI, A.N. LISCHUK,  
O.Sh. OYNOTKINOVA, A.G. NAZARENKO,  
V.N. SHIMANSKY, N.A. KONOVALOV, O.I. SHARIPOV,  
G.V. DANILOV, M.A. STEPANYAN  
Analysis of Postoperative Complications  
in the Cardio- and Neuro-Angiosurgical Clinic:  
What Remains Out of Sight

## Clinical Studies

S.G. KANORSKIY, F.A. KOVALENKO, M.N. MAMEDOV  
Orthostatic and Postprandial Hypotension:  
Does Any Interconnection Exist?

F.A. KOVALENKO, S.G. KANORSKIY  
The Effect of Heart Rate on the Risk  
of Orthostatic Hypotension in Elderly Patients  
with Arterial Hypertension

I.G. POLOZKOVA, N.B. KORCHAZHKINA, M.S. RYBACHENKO,  
A.A. MIKHAILOVA, O.I. POLOZKOV, Yu.V. FROLOVA  
Evolution of Cryoballoon Ablation Development  
for Atrial Fibrillation in Comorbid Patients

V.N. ORANZHEREEVA, O.L. BELAYA, Ye.V. KOVALENKO,  
L.I. MARKOVA, O.I. TERESHCHENKO, Z.V. KUROPTEVA  
The Capabilities of Some Modern Biomarkers  
in Predicting Adverse Cardiovascular Events  
in Patients with Coronary Heart Disease  
and Chronic Kidney Disease

## Review

S.A. DERBENEVA, O.Sh. OYNOTKINOVA,  
A.V. STARODUBOVA, A.V. POGOZHEVA  
Homocysteine – a Multifactor of Comorbidity

## Clinical Practice

S.A. TSATSUROVA, A.A. SUMBAEV, A.L. BEDZHANYAN,  
Ye.A. TYURINA, Ye.P. EVSEEV, Yu.V. FROLOVA  
The Influence of Comorbidity and Perioperative Risks  
on the Choice of Stages of Surgical Treatment of Elderly  
Cardio-Oncological Patients

I.G. POLOZKOVA, N.B. KORCHAZHKINA, M.S. RYBACHENKO,  
A.A. MIKHAILOVA, Ye.P. YEVSEEV, Yu.V. FROLOVA  
The Impact of Cardio-Metabolic Pathology and Adherence  
to Therapy in Patients with Tachycardia-Induced Cardiomyopathy





ЖИВИ  
СЕЙЧАС



ITALFARMACO

**3 – 4 ОКТЯБРЯ  
2024 ГОДА**

МОСКОВСКИЙ ЦЕНТР  
ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ. ТЕХНОПАРК

# IX Ежегодная международная конференция по БАС

## «НА ПЕРЕКРЁСТКЕ ПРОБЛЕМ – ОТ ДИАГНОСТИКИ К РЕАЛЬНОЙ ПОМОЩИ»

Главное экспертное мероприятие благотворительного фонда «Живи сейчас» по боковому амиотрофическому склерозу (БАС), которое проводится ежегодно, начиная с 2015 года. Конференция – это место встречи, живого общения и обмена опытом как для медицинских специалистов: врачей-неврологов, пульмонологов, физических терапевтов, так и для людей с БАС и их близких.

68 спикеров и более 1200 участников конференций прошлых лет отмечают:

- 1) высокую востребованность актуальной информации по нейромышечным заболеваниям;
- 2) состав спикеров;
- 3) географию участников – специалисты из ведущих московских и петербургских медицинских центров, а также из-за рубежа.

На конференции-2024 будут организованы круглые столы, мастер-классы для участников мероприятий, выступят ведущие международные и российские специалисты по нейромышечным заболеваниям, будет создана атмосфера живого неформального общения исходя из интересов всех категорий участников конференции.

Одновременно планируется работа двух секций: для пациентов и врачей, предусмотрен синхронный перевод трансляции с английского на русский язык.

Принять участие в конференции можно как офлайн, так и онлайн. Зарегистрироваться по ссылке: <https://alsfund.ru/educational-projects/ezhegodnaya-konferentsiya-po-bas-9/>



## Конгресс ESC-2024

С 30 августа по 2 сентября в Лондоне (Великобритания) проходил очередной конгресс Европейского общества кардиологов (ESC). Традиционно на такой международной информационно-образовательной площадке были представлены инновационные исследования в области кардиологии, интервенционной кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрены вопросы электронной кардиологии и цифрового здравоохранения, факторы риска, включая ожирение, и методы профилактики. Обширная программа была посвящена проблеме нарушения ритма и проводимости, тактике лечения мерцательной аритмии. Профессором Marianna FONTANA (Лондон, Великобритания) были представлены исследования HELIOS-B и основные результаты исследования фазы III внутрисердечной у пациентов с транзитриновым амилоидозом и кардиомиопатией.

Представлены новые клинические рекомендации по следующим направлениям:

1. Мерцательная аритмия.
2. Хронические коронарные синдромы.
3. Повышенное артериальное давление и гипертония.
4. Лечение заболеваний периферических артерий и аорты.

Новинкой в руководящих принципах ESC-2024 по заболеваниям периферических артерий и аорты стало то, что они представляют собой первый случай, когда в рекомендациях по этим двум состояниям объединены, обновлены и консолидированы руководящие принципы 2017 г. по заболеваниям периферических артерий и руководящие принципы 2014 г. по заболеваниям аорты. Основное внимание было уделено атеросклеротическим заболеваниям артерий, хотя также рассматривались неатеросклеротические генетические состояния. Эти руководящие принципы предоставляют собой всеобъемлющую основу для кардиологов, ангиологов, сосудистых хирургов, липидологов, неврологов, так как охватывают весь путь пациента с периферическим атеросклеротическим поражением периферических артерий и аорты – от амбулаторного скрининга до ведения после госпитализации. Подчеркивая уход, ориентированный на пациента, руководящие принципы также подчеркивают важность профилактических стратегий, изменений образа жизни и рекомендаций по физической активности для предотвращения прогрессирования заболевания и осложнений, медикаментозной коррекции дислипидемии.

Таким образом, эксперты рекомендуют всем пациентам с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий и аорты гиполипидемическую терапию. Конечная цель предполагает достижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $< 1,4$  ммоль/л (55 мг/дл) и снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 50% по сравнению с исходным. Пациентам, не переносящим статины, назначается комбинация статинов и эзетимиба (I B). Пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на эзетимибе, рекомендуется добавлять бемпедоевую кислоту либо отдельно, либо в комбинации с ингибитором PCSK9.

У пациентов с высоким риском систолического артериального давления (САД) и уровнем триглицеридов  $> 1,5$  ммоль/л, несмотря на соблюдение мер по поддержанию образа жизни и терапии статинами, в дополнение к статинам можно назначить прием 2 г икозапента этила (IIb B). Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) в дополнение к статинам снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с симптомами атеросклеротического заболевания с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л. Их применение показано у пациентов с атеросклерозом независимо от локализации. Добавление их к статинам дополнительно снижает риск развития рака молочной железы и мужского бесплодия у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий и увеличивает дистанцию ходьбы. Инклизиван, принимаемый раз в полгода, продемонстрировал заметное снижение риска развития этих заболеваний на 26% в ходе объединенного анализа III фазы, но его роль точно не установлена. Показано, что бемпедоевая кислота, участвующая в метаболизме холестерина, снижает его уровень на 17–28% и продемонстрировала снижение частоты развития МАСЕ у пациентов с непереносимостью статинов. Однако ее влияние на заболевания аорты и атеросклеротические бляшки все еще требует дальнейших исследований.

Помимо уровня ХС ЛПНП отмечено, что резистентность к инсулину, повышенный уровень триглицеридов и остаточных липопротеинов также связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при периферическом поражении артериального русла. В ходе метаанализа и РКИ фибраты не показали преимуществ перед плацебо у пациентов с периферическим поражением артериального русла. Не выявлено преимуществ фибратов по сравнению с плацебо в снижении частоты коронарных и цереброваскулярных осложнений у пациентов данной группы.

Остается неясной взаимосвязь между триглицеридами и аортальной дисфункцией, а исследование EASES является сложным и до конца не изученным, однако некоторые данные свидетельствуют о том, что уровень триглицеридов может способствовать развитию и прогрессированию заболеваний аорты. Вместе с тем фибраты не рекомендуются для снижения уровня холестерина (III B). При ведении пациентов с заболеваниями периферических артерий и аорты и сахарным диабетом (СД) рекомендуется строго контролировать уровень гликемии (HbA1c  $< 53$  ммоль/моль) для уменьшения микрососудистых осложнений. Пациентам с СД 2-го типа и САД рекомендуются SGLT2i с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного или целевого уровня HbA1c и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов. У пациентов с тяжелыми/сложными атероматозными бляшками в аорте следует рассмотреть возможность назначения статинов для снижения прогрессирования и риска сердечно-сосудистых осложнений (IIA). При тяжелых/комплексных бляшках следует рассмотреть возможность назначения терапии клопидогрелом или аспирином в низких дозах.

В разделе «Вторичная профилактика после эмболии, связанной с атеросклерозом аорты у пациентов с эмболией и признаками атеромы дуги аорты» для предотвращения рецидивов рекомендуется интенсивное снижение уровня липидов до целевого уровня ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл).

В рекомендациях по фармакологическому лечению периферических артерий нижних конечностей, наряду со статинами, антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, рассматриваются такие препараты, как цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифиллин, буфломедил, карнитин и пропионил-L-карнитин. Эти группы препаратов рекомендуются для увеличения продолжительности ходьбы у пациентов с поражением артерий нижних конечностей. Их объективная польза, как правило, ограничена и варьируется от легкой до умеренной со значительной вариабельностью. Дополнительные польза этих препаратов наряду с антитромботическими, гипотензивными препаратами и статинами остается неизвестной. Цилостазол, ингибитор фосфодиэстеразы III типа, улучшал дистанцию ходьбы по сравнению с плацебо и пентоксифиллином. Согласно кокрейновскому анализу, прием 100 мг два раза в день увеличивал дистанцию на 76%. В то же время в другом обзоре сообщалось об улучшении в среднем на 25%. Цилостазол также обладает антитромбоцитарным действием, что требует осторожного сочетания с другими антикоагулянтами и антитромбоцитарной терапией, так как это увеличивает количество осложнений при кровотечениях.



# Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов: что нового

О.М. Масленникова<sup>1</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>1, 2</sup>, С.Т. Мацкеплишвили<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Масленникова, o.m.maslennikova@mail.ru

Для цитирования: Масленникова О.М., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., Мацкеплишвили С.Т. Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов: что нового. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 9–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-9-22

<sup>1</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

С 30 августа по 2 сентября 2024 г. в Лондоне прошел очередной конгресс кардиологов. 30 августа 2024 г. были опубликованы новые клинические рекомендации по хроническим коронарным синдромам, разработанные рабочей группой по ведению хронических коронарных синдромов Европейского общества кардиологов (ESC) и одобренные Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS) [1]. Настоящий обзор представляет обобщение изменений в рекомендациях в сравнении с предшествующими документами – клиническими рекомендациями ESC по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов 2019 г. [2] и рекомендациями ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. [3].

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, хронический коронарный синдром, Европейское общество кардиологов, Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов

Рекомендации ESC основаны на анализе опубликованных фактических данных, главным образом клинических испытаний и метаанализа исследований. Традиционно каждая рекомендация имеет указание на степень ее обоснованности по классу и уровню доказательности. Классы рекомендаций:

- I – доказательства и/или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура являются полезными и результативными (рекомендуется/показан);
- II – противоречивые данные и/или расхождение во мнениях относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры: IIa – преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности (целесообразно применять); IIb – полезность/эффективность в меньшей степени подтверждается фактическими данными/мнениями (можно применять);
- III – доказательства или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура не являются полезными/эффективными, а в некоторых случаях могут быть вредными (не рекомендуется).

Уровни доказательности:

- A – данные, полученные в результате многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов;

- B – данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований;
- C – согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

В рекомендациях ESC 2019 г. был введен термин «хронические коронарные синдромы» (ХКС) для описания клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) в стабильные периоды, особенно те, которые предшествуют острому коронарному синдрому (ОКС) или следуют за ним. Ишемическая болезнь сердца была определена как патологический процесс, характеризующийся накоплением атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях как обструктивного, так и необструктивного характера. На основе расширенных патофизиологических концепций в рекомендации 2024 г. было введено новое, более полное определение ХКС и ИБС.

ХКС – это ряд клинических проявлений или синдромов, которые возникают вследствие структурных и/или функциональных изменений, связанных с хроническими заболеваниями коронарных артерий и/или микроциркуляции. Эти изменения могут привести к временному, обратимому несоответствию по-





требности миокарда в кровоснабжении, приводящему к гипоперфузии (ишемии), обычно (но не всегда) провоцируемой физической нагрузкой, эмоциями или другим стрессом, и могут проявляться в виде стенокардии, других неприятных ощущений в груди, одышки или протекать бессимптомно. Несмотря на стабильность в течение длительного периода времени, хронические коронарные заболевания часто прогрессируют и в любой момент могут привести к дестабилизации с развитием ОКС. Подчеркивается, что термин «заболевание» относится к основной коронарной патологии, а термин «синдром» – к клиническим проявлениям.

Ранее непрерывным условием индуцируемой ишемии миокарда и стенокардии считался фиксированный атеросклеротический гемодинамически значимый стеноз крупной или средней коронарной артерии. Однако понимание патофизиологии ХКС значительно расширилось. Так, на макрососудистом уровне не только постоянные стенозы, ограничивающие кровоток, но и диффузные атеросклеротические поражения без заметного сужения просвета, которые могут вызывать ишемию при нагрузке. За транзиторную ишемию могут быть ответственны структурные аномалии, такие как мышечный мостик и врожденные артериальные аномалии, динамический спазм эпикардиальных сосудов. На микрососудистом уровне дисфункция коронарных артерий все чаще признается в качестве преобладающего фактора, характеризующего весь спектр ХКС: функциональные и структурные нарушения микроциркуляции могут вызывать стенокардию и ишемию даже у пациентов без обструктивных заболеваний крупных или средних коронарных артерий (стенокардия с необструктивным поражением коронарных артерий (ANOCA); ишемия с необструктивным поражением коронарных артерий (INOCA). Наконец, системные или некоронарные состояния, такие как анемия, тахикардия, изменения артериального давления (АД), гипертрофия миокарда и фиброз, могут способствовать развитию ишемии миокарда.

Клинические проявления ХКС не всегда специфичны для механизма, вызывающего ишемию миокарда. Таким образом, симптомы дисфункциональной микрососудистой стенокардии (МСС) могут совпадать с симптомами вазоспастической или обструктивной стенокардии крупных и средних артерий. Кроме того, ХКС не всегда проявляется как классическая стенокардия, и симптомы могут варьироваться в зависимости от возраста и пола. Так, женщины с подозрением на стенокардию обычно старше и имеют большее количество сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующих заболеваний, клинически имеют неангиальные симптомы, такие как одышка и утомляемость, у них чаще распространена МСС, чем у мужчин.

Новые рекомендации по сбору анамнеза и электрокардиографии (ЭКГ) у лиц с подозрением на ХКС (здесь и далее в скобках приводится класс рекомендаций и уровень доказательности) предусматривают следующее:

✓ лицам, сообщающим о симптомах, подозрительных на ишемию миокарда, рекомендуется провести детальную оценку факторов сердечно-сосудистого риска, истории болезни и характеристик симптомов (включая начало, продолжительность, тип, локализацию, триггеры, облегчающие факторы, время суток) (I C);

✓ такие симптомы, как боль в груди, вызванная эмоциональным стрессом, одышка или головокружение при физической нагрузке, боль в руках, челюсти, шее или верхней части спины или усталость следует рассматривать как потенциальные эквиваленты стенокардии (IIa B)

✓ у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию следует рассмотреть возможность проведения амбулаторного ЭКГ-мониторинга (IIa B).

Только у 10–25% пациентов с подозрением на ХКС наблюдается классическая клиника стенокардии, в то время как у 57–78% – присутствуют симптомы менее характерные для стенокардии, у 10–15% – лишь одышка при физической нагрузке.

Повышают вероятность ХКС:

- характер дискомфорта в груди: удушье, сжимание, стягивание, давление, тяжесть;
- локализация: за грудиной, иррадиация в левую руку, яремную или межлопаточную область, размером с кулак;
- длительность – до 5–10 минут, если он вызван физической нагрузкой или эмоциями;
- условия возникновения: физическое усилие, чаще в холодную погоду, при сильном ветре или после обильного приема пищи, эмоциональный стресс (тревога, гнев, возбуждение или ночной кошмар);
- условия купирования: проходит в течение 1–5 минут после прекращения усилий, облегчение ускоряется при приеме нитроглицерина под язык.

Снижают вероятность ХКС:

- характер дискомфорта в груди: жжение, острый, раздражающий, плевритный, постоянный;
- локализация: справа, перемещающийся, большой площади или точечный;
- длительность: длительный;
- условия возникновения: в покое, при глубоком вдохе или кашле, при надавливании на ребра или грудину;
- условия купирования: прием антацидов, молока.

По характеру диспноэ также выделяют признаки, повышающие вероятность ХКС: затрудненное дыхание при нагрузке, быстро затихает после прекращения усилий. Снижают вероятность ХКС такие признаки, как затрудненный выдох, с хрипами как в состоянии покоя, так и при усилии, во время кашля, одышка медленно проходит в состоянии покоя или после ингаляции бронхолитиков.

Всем пациентам для стратификации риска, диагностики сопутствующих заболеваний и назначения лечения рекомендуются выполнить следующие анализы крови: липидный профиль, включая определение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), общий анализ крови (с определением



уровня гемоглобина), креатинин с определением скорости клубочковой фильтрации, гликемический статус (гликированный гемоглобин и/или глюкоза натощак). Хотя бы однократно необходимо оценить функцию щитовидной железы.

Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и фибриноген, являются предикторами индивидуального риска развития ИБС и могут прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХКС, но их значение ограничено традиционными факторами риска. Однако у пациентов, принимающих современные статины, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) был более сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых событий и смерти, чем уровень ХС ЛПНП.

В новых рекомендациях по первичной диагностике у лиц с подозрением на ХКС указано, что *следует учитывать уровень вчСРБ и/или фибриногена в плазме крови (IIa B)*.

Современная первичная профилактика, включающая изменение образа жизни и медикаментозную терапию, привела к снижению распространенности обструктивного эпикардального атеросклероза у пациентов с подозрением на ХКС. Как следствие, модели прогнозирования риска у пациентов с подозрением на стенокардию требуют обновления и доработки. В связи с доказанной эффективностью использование компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий (КА) для выявления и оценки коронарного атеросклероза находит все более широкое применение. Инвазивная коронароангиография (КАГ), традиционно используемая для выявления анатомически значимых стенозов, превратилась в функциональный тест, включающий гемодинамическую оценку стенозов, провокационное тестирование для выявления эпикардального или микрососудистого спазма и функциональную оценку микрососудистой дисфункции. Кроме того, возрастает интерес к неинвазивным методам визуализации, таким как стресс-позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или стресс-магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют количественно оценить коронарную микроциркуляцию.

Диагностика ХКС основана на интерпретации симптомов пациента, учете влияния возраста, пола, факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также выборе наиболее подходящего диагностического теста для подтверждения клинически предполагаемого диагноза. Для облегчения диагностики предложена новая таблица оценки клинической вероятности обструктивной болезни коронарных артерий. Модель клинической вероятности, взвешенная по факторам риска, включает пол, возраст, симптомы стенокардии и количество факторов риска без потери точности диагностики. Оценка симптомов заменяет предыдущую, потенциально вводящую в заблуждение терминологию, которая определяла наличие трех характеристик боли в груди как «типичную» стенокардию (в предложенной модели 3 балла), двух из трех характеристик как «атипичную» стенокар-

дию (2 балла) и отсутствие или одну характеристику как «несердечную» (0–1 балл). Учитывается в баллах количество факторов риска: семейный анамнез ИБС (определяется как наличие у одного или более родственников первой степени родства ранних признаков ИБС (мужчины моложе 55 лет и женщины моложе 65 лет)); курение в настоящее время или в прошлом; дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) на момент постановки диагноза. Значения на нижней панели представляют собой оценку клинической вероятности, выраженную в процентах. Индивидуальная корректировка вероятности может потребоваться для лиц с тяжелыми единичными факторами риска или сопутствующими заболеваниями, которые не отражены в предложенной модели, например, с семейной гиперхолестеринемией, тяжелой почечной дисфункцией, ревматическими/воспалительными заболеваниями и заболеваниями периферических артерий.

В новых рекомендациях по оценке вероятности обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий при первичной диагностике пациентов с подозрением на ХКС сказано:

- *рекомендуется оценить предтестовую вероятность обструктивной эпикардальной ИБС, используя модель клинической вероятности, взвешенную по факторам риска (I B);*
- *рекомендуется использовать дополнительные клинические данные (например, исследование периферических артерий, ЭКГ в покое, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, наличие кальцификации сосудов при ранее проведенных визуализирующих тестах) для корректировки оценки, полученной с помощью модели клинической вероятности, взвешенной по факторам риска (I C);*
- *у лиц с очень низкой ( $\leq 5\%$ ) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС следует рассмотреть возможность отсрочки проведения дальнейших диагностических тестов (IIa B);*
- *у лиц с низкой ( $> 5-15\%$ ) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС следует рассмотреть возможность определения индекса коронарного кальция для реклассификации пациентов и выявления большего числа лиц с очень низкой ( $\leq 5\%$ ) клинической вероятностью (IIa B);*
- *у лиц с изначально низкой ( $> 5-15\%$ ) вероятностью обструктивной ИБС можно рассмотреть возможность проведения ЭКГ с нагрузкой и выявления атеросклеротического процесса в некоронарных артериях для корректировки предтестовой оценки (IIb C).*

Проведение ЭКГ с физической нагрузкой может изменить вероятность наличия обструктивной ИБС и может быть использовано у пациентов с низкой ( $> 5-15\%$ ) клинической вероятностью, у которых отрицательный результат теста позволяет отнести их к группе с очень низкой ( $\leq 5\%$ ) клинической вероятностью с благоприятным прогнозом. Однако определение коронарного кальция в качестве первого диагностического теста может дать более точную



информацию. Кроме того, при проведении ЭКГ с физической нагрузкой наблюдалось больше нежелательных явлений, чем при диагностической стратегии, основанной на КТ-КАГ.

С помощью внутривенного введения контрастного вещества КТ-КАГ позволяет получить прямую анатомическую визуализацию просвета и стенки коронарной артерии. Это практичный неинвазивный тест с доказанной диагностической эффективностью при выявлении обструктивных стенозов коронарных артерий. Анализ фракционного резерва кровотока (FFR) может дополнять КТ-КАГ, предоставляя значения расчетной скорости кровотока в коронарном дереве, и имеет клиническую ценность за счет сокращения числа ненужных процедур инвазивных КАГ. Однако оценка FFR при КТ-КАГ не является повсеместной.

Согласно новым рекомендациям по неинвазивным визуализирующим тестам при первичной диагностике пациентов с подозрением на ХКС, лицам с подозрением на ХКС и низкой или умеренной (> 5–50%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС рекомендуется проведение КТ-КАГ для диагностики обструктивной ИБС и оценки риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (I A).

Преимущества стресс-ЭхоКГ заключаются в том, что она широко доступна, может быть быстро выполнена и интерпретирована без ионизирующего излучения и с возможностью повторения. Поскольку стресс-ЭхоКГ использует регионарные аномалии систолического утолщения стенки в качестве маркера ишемии, она может недооценивать ишемию у пациентов с микрососудистыми заболеваниями, как при ANOCA/INOCA. Ультразвуковые контрастные вещества (микропузырьки, состоящие из стабильного газа и оболочек, по размеру и реологическим свойствам напоминающие эритроциты) значительно повышают качество диагностических изображений, получаемых при стресс-ЭхоКГ. Измерение резерва скорости коронарного кровотока на основе данных доплеровской регистрации скорости кровотока в левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) в покое и при нагрузке, может быть легко добавлено к рутинным процедурам стресс-ЭхоКГ. При наличии возможности пациентам с подозрением на ХКС и умеренной или высокой предтестовой вероятностью обструктивной ИБС (15–85%) рекомендуется оценить перфузию миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), коронарной магнитно-резонансной (МР) ангиографии в покое и при стрессе.

Новые рекомендация по функциональным неинвазивным визуализирующим тестам при первичной диагностике пациентов с подозрением на ХКС гласят:

- *лицам с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС рекомендуется стресс-ЭхоКГ для диагностики ишемии миокарда и оценки риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (I B);*

- *при стресс-ЭхоКГ, когда два и более смежных сегмента миокарда не визуализируются, для повышения точности диагностики рекомендуется использовать внутривенно ультразвуковые контрастные вещества (микропузырьки) (I B);*
- *во время стресс-эхокардиографии рекомендуется перфузия миокарда с использованием контрастных веществ для ультразвукового исследования (микропузырьков) для повышения точности диагностики и уточнения стратификации риска, помимо оценки движения стенок (I B);*
- *во время стресс-эхокардиографии, помимо оценки движения стенки, можно рассматривать доплерографию резерва кровотока в ЛПНА для улучшения стратификации риска и для оценки микрососудистой функции (Ib B);*
- *у лиц с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) вероятностью обструктивной ИБС перед тестированием рекомендуется однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) или, предпочтительно, ПЭТ-визуализация перфузии миокарда, что позволяет диагностировать и количественно оценить ишемию и/или рубец миокарда, оценить риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, количественно оценить кровоток в миокарде (ПЭТ) (I B);*
- *у пациентов, выбранных для ПЭТ или ОФЭКТ визуализации перфузии миокарда, рекомендуется измерять индекс коронарного кальция по КТ грудной клетки, чтобы улучшить обнаружение как необструктивной, так и обструктивной ИБС (I B);*
- *у лиц с подозрением на ХКС и умеренной или высокой (>15–85%) предтестовой вероятностью обструктивной ИБС рекомендуется проведение МРТ-перфузионной визуализации сердца для диагностики и количественной оценки ишемии и/или рубца миокарда и оценки риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (I B).*

Инвазивная КАГ со временем претерпела значительные изменения. Это уже не просто ангиографический метод, который позволяет получить анатомическую информацию о наличии коронарного атеросклероза и обструкции просвета эпикардальных коронарных артерий. С его помощью также можно определить функциональные последствия этих обструкций для коронарного кровотока (FFR) и мгновенный коэффициент отсутствия волн (iFR)) путем прямого измерения коронарного кровотока или путем расчета перепада коронарного давления в месте стеноза на основе двух или более ангиографических проекций. Кроме того, новые технологии позволяют измерять резерв коронарного кровотока и микрососудистое сопротивление, а также определять наличие коронарного вазоспазма.

Показания для инвазивной КАГ:

- ✓ *очень высокая (> 85%) клиническая вероятность обструктивной ИБС, особенно у пациентов с тяжелыми симптомами, резистентными к антиангинальному лечению, или характерной стенокардией (диспноэ) при низкой физической нагрузке, или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), свидетельствующей о тяжелой обструктивной ИБС;*





- ✓ если неинвазивная оценка предполагает высокий риск развития событий: при КТ-КАГ выявлен стеноз левой коронарной артерии (ЛКА) более чем на 50%, или более чем 70% проксимальный стеноз ЛПНА с одно- или двухсосудистым поражением, или более чем 70% проксимальный трехсосудистый стеноз, или если любой стресс-тест показывает индуцируемую ишемию от средней до тяжелой степени или симптомы ясно указывают на обструктивную ИБС;
- ✓ для подтверждения или исключения диагноза обструктивной ИБС у пациентов с неопределенными результатами неинвазивного тестирования.

У пациентов с подозрением на ANOCA/INOCA без выраженного поражения эпикардальных артерий необходимы дополнительные инвазивные исследования, включая определение индекса микроциркуляторного сопротивления (IMR), коронарный резерв кровотока и, при необходимости, может быть проведено инвазивное тестирование вазореактивности с использованием ацетилхолина (или эргоновина) в рамках полного «инвазивного функционального тестирования коронарных артерий».

В новых рекомендациях по инвазивной КАГ у лиц с подозрением на обструктивную ИБС сказано:

- при показаниях к инвазивной КАГ предпочтительным является доступ к лучевой артерии (I A);
- при показаниях к инвазивной КАГ рекомендуется определить коронарное давление и использовать его для оценки функциональной тяжести промежуточных стенозов не левого главного ствола перед реваскуляризацией (I A);
- у лиц с симптомами *de novo*, в значительной степени указывающими на обструктивную ИБС, которые возникают при низком уровне физической нагрузки, инвазивная КАГ с целью реваскуляризации рекомендуется в качестве первого диагностического теста после клинической оценки кардиологом (I C).

Новые рекомендации по функциональной оценке тяжести стеноза эпикардальной артерии во время инвазивной КАГ предусматривают следующее:

- рекомендуется выборочная оценка функциональной тяжести стенозов среднего диаметра для принятия решения о реваскуляризации с использованием следующих методов: FFR/iFR (значимый  $\leq 0,8$  или  $\leq 0,89$  соответственно) (I A); количественный коэффициент кровотока (QFR) (значимый  $\leq 0,8$ ) (I B); следует рассматривать дополнительно исследование резерва коронарного кровотока/сопротивление гиперемическому стенозу/пропускную способность коронарного русла (Pa B); в качестве альтернативных параметров можно рассматривать инвазивное измерение отношения дистального коронарного давления к аортальному давлению (Pd/Pa) в состоянии покоя, соотношение диастолического давления, относительный резерв кровотока или FFR (II B C);
- систематическая и рутинная оценка коронарного давления во всех коронарных сосудах не рекомендуется (III A).

Таким образом, диагностический алгоритм при подозрении на ХКС основан на предварительной оценке вероятности наличия обструктивной ИБС по предложенной модели клинической вероятности, взвешенной по факторам риска. Диагностическое обследование зависит от клинического сценария, общего состояния, качества жизни, наличия сопутствующих заболеваний, доступности на местном уровне различных диагностических методик и, что немаловажно, ожиданий и предпочтений пациента. У пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, выраженной хрупкостью или очень низким качеством жизни, которые в совокупности приводят к ограниченной продолжительности жизни, у которых реваскуляризация считается бесполезной, диагноз ХКС может быть поставлен клинически и применимы только медикаментозная терапия и изменение образа жизни. Если диагноз ХКС у таких пациентов неясен, целесообразно его подтвердить с помощью неинвазивной функциональной визуализации до начала лечения. Всегда следует рассматривать возможность индивидуальной коррекции клинической вероятности, основываясь на клиническом сценарии развития ИБС, включая данные ЭКГ и эхокардиографии.

Дальнейшее диагностическое обследование может быть отложено у пациентов с очень низкой ( $\leq 5\%$ ) вероятностью наличия обструктивной ИБС. У пациентов с низкой ( $> 5-15\%$ ) вероятностью обструктивной ИБС можно рассмотреть возможность оценки индекса коронарного кальция. Дальнейшее обследование может быть отложено у пациентов, реклассифицированных с низкого на очень низкий ( $< 5\%$ ) риск вероятности обструктивной ИБС. Напротив, если индекс коронарного кальция высокий и имеются клинические данные, указывающие на вероятность обструктивной ИБС, дальнейшее диагностическое тестирование должно быть выбрано на основе скорректированной клинической вероятности и коронарного кальция. Отмечено, что пациенты с очень низкой ( $\leq 15\%$ ) вероятностью развития обструктивной ИБС составляют приблизительно 85% лиц с симптомами, впервые выявленными при подозрении на ХКС. Большинство из них поддаются консервативному лечению без необходимости дальнейшего обследования, поскольку у них нет стенозов, и имеется очень низкая частота осложнений при длительном наблюдении.

Лица с умеренной или высокой ( $> 15-85\%$ ) вероятностью обструктивной ИБС должны быть направлены на неинвазивную анатомическую или функциональную визуализацию для установления диагноза и оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем. В качестве теста первой линии в группе с низкой или умеренной вероятностью (15–50%) используется КТ-КАГ, которая является наиболее эффективным диагностическим методом для исключения обструктивной ИБС. Более того, КТ-КАГ обеспечивает прямую визуализацию необструктивной ИБС, что может привести к усилению профилактических мероприятий.



У пациентов с очень высокой ( $\geq 85\%$ ) клинической вероятностью обструктивной ИБС, симптомами, не поддающимися медикаментозной терапии, или стенокардии при низкой физической нагрузке, а также при первоначальном клиническом обследовании (включая ЭхоКГ, ЭКГ с физической нагрузкой), которое указывает на высокий риск развития осложнений, разумным является сразу направление на КАГ. В этом случае показания к реваскуляризации стенозов менее 90% должны основываться на оценке коронарного давления.

Функциональная визуализация должна быть выбрана в качестве теста первой линии, если требуется получить информацию об ишемии миокарда, его жизнеспособности или микрососудистом заболевании. Тесты для выявления ишемии обладают большей эффективностью по сравнению с КТ-КАГ, поэтому их следует выбирать при умеренной ( $> 15\text{--}85\%$ ) вероятности ИБС. Кроме того, функциональные визуализирующие тесты позволяют преодолеть ограничения КТ-КАГ в определенных группах (пожилые пациенты с обширными коронарными кальцинозами, нарушением ритма, почечной недостаточностью или аллергией на йодсодержащий контраст), а также избежать воздействия ионизирующего излучения у молодых лиц и у тех, у кого подозревается ANOCA/INOCA.

Согласно новым рекомендациям по выбору индивидуальных диагностических тестов у лиц с подозрением на ХКС:

- для исключения обструктивной ИБС у лиц с низкой или умеренной ( $> 5\text{--}50\%$ ) предтестовой вероятностью, в качестве предпочтительного диагностического метода рекомендуется КТ-КАГ (I B);
- КТ-КАГ рекомендуется лицам с низкой или умеренной ( $> 5\text{--}50\%$ ) вероятностью обструктивной ИБС, если функциональная визуализация ишемии миокарда не является диагностической (I B);
- инвазивная КАГ с доступной инвазивной функциональной оценкой рекомендуется для подтверждения или исключения диагноза обструктивной ИБС или ANOCA/INOCA у лиц с неопределенным диагнозом при неинвазивном обследовании (I B);
- у пациентов с известным промежуточным стенозом в проксимальном или среднем сегменте коронарной артерии по данным КТ-КАГ можно рассмотреть определение FFR на основе КТ (IIb B).

ХКС может осложняться ишемическими и геморрагическими явлениями, сердечно-сосудистой смертностью, сердечной недостаточностью, аритмиями, развитием пороков сердца и других заболеваний. Высокий риск развития событий определен как уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, составляющий  $> 3\%$  в год, средний риск развития событий – от  $\geq 1$  до  $\leq 3\%$  в год, а низкий риск развития событий  $< 1\%$  в год. Стратификация риска неблагоприятных событий обычно основана на тех же клинических, неинвазивных и инвазивных исследованиях, которые используются для диагностики обструктивной ИБС.

В соответствии с новыми рекомендациями по определению высокого риска нежелательных явлений:

- рекомендуется провести первоначальную стратификацию риска нежелательных явлений на основе базовой клинической оценки (например, возраст, ЭКГ, выраженность стенокардии, СД, хроническая болезнь почек (ХБП), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)) (I B);
- для выявления лиц с высоким риском нежелательных явлений рекомендуется использовать результаты одного или нескольких из следующих тестов: – ЭКГ при физической нагрузке: оценка по шкале Дюка на беговой дорожке  $< 10$ ; – ОФЭКТ при нагрузке или ПЭТ-перфузионная визуализация: зона ишемии более 10% миокарда одного желудочка; – стресс-эхокардиография: более 3 из 16 сегментов с стипокинезией или акинезией, вызванными стрессом; – стресс-МР-ангиография: более 2 из 16 сегментов с нарушениями перфузии при стрессе или  $\geq 3$  дисфункциональных сегментов, вызванных приемом добутамина; – КТ-КАГ: поражение ствола ЛКА со стенозом  $\geq 50\%$ , поражение трех сосудов со стенозом  $\geq 70\%$  или двухсосудистое поражение со стенозом  $\geq 70\%$ , включая проксимальный стеноз ЛПНА, или заболевание одного сосуда с проксимальным стенозом  $\geq 70\%$  ЛПНА и  $FFR\text{-}KT \leq 0,8$  (I B);
- пациентам с высоким риском развития нежелательных явлений (независимо от симптомов) рекомендуется проведение КАГ, при необходимости дополняемое инвазивным определением  $FFR/iFR$ , с целью стратификации риска и прогноза улучшения симптомов и сердечно-сосудистых исходов путем реваскуляризации (I A).

Лечение пациента начинается во время или после завершения диагностического процесса. Основными целями лечения ХКС являются улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни. Это включает в себя различные вмешательства, направленные на снижение риска сердечной смертности, нефатальных ишемических осложнений, прогрессирования ИБС и ограничений, вызванных ХКС. При принятии решения о вариантах лечения важно учитывать предпочтения пациента, возможные осложнения процедур или медикаментов, а также расходы на здравоохранение. При совместном принятии решений с пациентами клиницисты должны четко объяснять, что некоторые методы лечения могут облегчить симптомы, в то время как другие могут снизить вероятность ишемических осложнений.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на индивидуальном уровне начинается с получения информации о риске и ожидаемом снижении риска с помощью лечения. В идеале пациенты должны быть осведомлены об их индивидуальных рисках и потенциальной пользе профилактических процедур, а затем активно участвовать в лечении своего заболевания. Обучение пациентов с ХКС по факторам риска и лечению симптомов может способствовать долгосрочному соблюдению мер по изменению образа жизни.



Практические советы по вмешательствам в образ жизни состоят из консультирования по вопросам: иммунизации (вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции и других широко распространенных инфекций, например COVID-19); качеству сна (лечение нарушений дыхания во сне); сексуальной активности (низкий риск для стабильных пациентов, у которых нет симптомов при низком или умеренном уровне активности; ингибиторы фосфодиэстеразы-5, как правило, безопасны для мужчин, их не следует принимать в сочетании с препаратами нитратов из-за риска развития тяжелой артериальной гипотензии); психосоциальным аспектам (избегать стресса, лечить депрессию и тревожность с помощью психологических или фармакологических вмешательств); окружающей среде (избегать пассивного курения, уменьшать уровень шума, избегать воздействия загрязненного воздуха).

Изменения в образе жизни для контроля факторов риска заключаются в следующих советах:

- ✓ курение, злоупотребление психоактивными веществами: использование фармакологических и поведенческих стратегий, чтобы бросить курить, избегать электронных сигарет, воздерживаться от злоупотребления психоактивными веществами;
- ✓ ожирение, избыточный вес: достичь и поддерживать здоровый вес (индекс массы тела 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>), снизить вес за счет рекомендуемого потребления энергии и увеличения физической активности, а также за счет фармакологических/хирургических вмешательств у отдельных пациентов;
- ✓ гиперлипидемия: целевой уровень ХС ЛПНП < 1.4 ммоль/л (55 мг/дл) и ≥ 50% снижение от начального уровня;
- ✓ сахарный диабет: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7,0%;
- ✓ артериальная гипертензия (АГ): систолическое АД 120–129 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости антигипертензивного лечения;
- ✓ диета и употребление алкоголя: ограничение потребление алкоголя до < 100 г в неделю, соблюдение диеты с высоким содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов (Средиземноморская диета), ограничение потребления насыщенных жиров до < 10% от общего количества потребляемых калорий;
- ✓ физическая активность и упражнения: умеренная физическая активность в течение 30–60 минут, > 5 дней в неделю, сокращение времени сидячего образа жизни и занятия хотя бы легкой физической активностью в течение дня.

Согласно новым рекомендациям по сердечно-сосудистому риску, изменению образа жизни и физическим нагрузкам у пациентов с ХКС: *рекомендуется обсудить риск сердечно-сосудистых заболеваний и преимуществ лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента (I C);*

- *в дополнение к медикаментозному лечению рекомендуются мультидисциплинарные поведенческие подходы по здоровому образу жизни (I A);*

- *рекомендуется аэробная физическая нагрузка средней интенсивности продолжительностью не менее 150–300 минут в неделю или интенсивная физическая нагрузка продолжительностью 75–150 минут в неделю и сокращение времени сидячего образа жизни (I B);*
- *следует рассмотреть возможность проведения кардиологической реабилитации на дому и использование мобильных медицинских вмешательств для повышения долгосрочной приверженности пациентов здоровому образу жизни и сокращения числа госпитализаций или сердечно-сосудистых событий (IIa B).*

Несмотря на убедительные доказательства преимуществ лечения с точки зрения заболеваемости и смертности, приверженность к соблюдению здорового образа жизни и режима приема препаратов остается неоптимальной.

Новые рекомендации по приверженности к медикаментозной терапии и изменению образа жизни гласят:

- *для улучшения приверженности пациентов здоровому образу жизни и медикаментозной терапии рекомендуются мобильные медицинские вмешательства (например, с использованием текстовых сообщений, приложений, носимых устройств) (I A);*
- *для улучшения приверженности к лечению рекомендуются поведенческие вмешательства (I B);*
- *для повышения приверженности пациентов к лечению рекомендуется упростить схемы приема лекарств (например, использовать фиксированные комбинации) (I B);*
- *для повышения приверженности к лечению, в дополнение к обучению и вовлечению пациентов, рекомендуется участие нескольких специалистов и членов семьи (I C).*

Целью назначения антиангинальных препаратов является обеспечение облегчения симптомов стенокардии у пациентов с ХКС в целом, независимо от их влияния или отсутствия влияния на сердечно-сосудистые события. Антиангинальная медикаментозная терапия, направленная на контроль симптомов, обеспечивает хорошую переносимость и приверженность пациента к лечению. При выборе антиангинальной медикаментозной терапии следует учитывать несколько факторов. Во-первых, в результате прямых сравнений не получено убедительных доказательств того, что одни антиангинальные препараты эффективнее других в улучшении симптомов. Во-вторых, многим пациентам требуется комбинация антиишемических препаратов для адекватного контроля симптомов. Остается неясным, предпочтительнее ли начальная комбинированная терапия двумя антиангинальными препаратами по сравнению с монотерапией и какие комбинации антиангинальных препаратов более эффективны. В-третьих, у конкретного пациента ишемия миокарда и симптомы стенокардии могут быть вызваны различными патофизиологическими механизмами, по отдельности или в сочетании. Они могут включать обструкцию





эпикардиальных коронарных артерий, спазм сосудов и дисфункцию эндотелия. Исходя из механизмов действия, различные классы антиангинальных препаратов могут быть предпочтительны (в качестве начальной терапии или в составе комбинированной терапии) для пациентов с ишемией миокарда преимущественно обструктивного, вазоспастического или микрососудистого происхождения.

Стратегия выбора антиангинальных препаратов:

- для немедленного купирования приступов стенокардии рекомендуются нитраты короткого действия (I B);
- большинству пациентов с ХКС рекомендуется начальное лечение бета-адреноблокаторами (B-аб) и/или блокаторами кальциевых каналов (БКК) для контроля частоты сердечных сокращений и симптомов (I B);
- если симптомы стенокардии не удается успешно купировать с помощью начального лечения B-аб или только БКК, следует рассмотреть комбинацию B-аб и дигидропиридиновых БКК, если нет противопоказаний (IIa B);
- нитраты длительного действия или ранолазин следует рассматривать как дополнительную терапию у пациентов с недостаточным контролем симптомов при лечении B-аб и/или БКК, или как часть начального лечения у должным образом отобранных пациентов (IIa B). При назначении нитратов длительного действия следует соблюдать интервал между приемами, чтобы снизить толерантность (IIa B). Нитраты не рекомендуются пациентам с гипертрофической кардиомиопатией или при одновременном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы (III B);
- никорандил или триметазидин могут рассматриваться как дополнительная терапия у пациентов с недостаточным контролем симптомов во время лечения B-аб и/или БКК, или как часть начального лечения у должным образом отобранных пациентов (IIb B);
- рекомендуемая начальная терапия: ивабрадин, никорандил, нитраты длительного действия, ранолазин или триметазидин для пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к B-аб и/или БКК; ранолазин и триметазидин для пациентов с микрососудистой стенокардией; никорандил или нитраты для пациентов со спазмом коронарных артерий.

В соответствии с новыми рекомендациями по антиангинальной терапии у пациентов с ХКС:

- *рекомендуется подбирать антиангинальные препараты с учетом особенностей пациента, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов, переносимости лечения и патофизиологии, лежащей в основе стенокардии, а также с учетом доступности и стоимости лекарств (I C);*
- *ивабрадин следует рассматривать как дополнительную антиангинальную терапию у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ < 40%) и недостаточным контролем симптомов или как часть начального лечения у должным образом отобранных пациентов (IIa B);*

- *ивабрадин не рекомендуется назначать в качестве дополнительной терапии пациентам с ХКС с ФВЛЖ > 40% и отсутствием клиники сердечной недостаточности (III B);*

- *комбинация ивабрадина с недигидропиридиновыми БКК или другими сильными ингибиторами СYP3A4 не рекомендуется (III B).*

Профилактика коронарных ишемических осложнений основана на снижении риска окклюзии коронарных артерий и последующего острого коронарного синдрома (ОКС). Медикаментозная терапия, предотвращающая развитие осложнений, включает применение антитромботических, гиполипидемических, противовоспалительных и метаболически активных препаратов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Стандартным антитромботическим лечением пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий является однокомпонентная антитромботическая терапия, обычно аспирином. У пациентов с повышенным риском ишемии и без высокого риска кровотечения следует рассмотреть возможность добавления второго антитромботического средства к аспирину для длительной вторичной профилактики (IIa A). У пациентов с ОКС или после чрескожного вмешательства (ЧКВ) стандартным лечением является двойная антитромботическая терапия аспирином и пероральным ингибитором P2Y<sub>12</sub> в течение 12 месяцев после ОКС (с ЧКВ или без него) или 6 месяцев после плановой ЧКВ с дальнейшим переходом на монотерапию. За редким исключением, нет причин заменять клопидогрел тикагрелором, поскольку не показано существенного уменьшения риска инфаркта миокарда (ИМ), связанного с ЧКВ или не связанного, в то время как риск малых кровотечений был значительно повышен по сравнению с клопидогрелом. Однако у пациентов, подлежащих ЧКВ высокого риска, носителей аллеля CYP2C19, приводящего к потере эффективности клопидогрела, разумным вариантом является замена аспирина и клопидогрела аспирином и тикагрелором или прасутгрелом с первого месяца до 3–6 месяцев (IIb C).

Пациентам, перенесшим АКШ, рекомендуется пожизненный прием низких доз аспирина. Кроме того, имеются доказательства того, что двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) с ингибитором рецептора P2Y<sub>12</sub> по сравнению с монотерапией аспирином обеспечивает более высокую проходимость трансплантата после АКШ. Прием аспирина следует продолжать до дня АКШ и возобновить, как только исчезнут опасения по поводу кровотечения, возможно в течение 24 часов. Прием других антитромботических препаратов следует прекращать перед АКШ с интервалами, соответствующими продолжительности их действия (прасутгрел за ≥ 7 дней, клопидогрел – за ≥ 5 дней, тикагрелор за ≥ 3 дня, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан и дабигатран за 1–2 дня).

В новых рекомендациях по длительной антитромботической терапии у пациентов с ХКС в отсутствие показаний к назначению пероральных антикоагулянтов сказано:



- пациентам, перенесшим инфаркт миокарда или чрескожное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется принимать клопидогрел в дозе 75 мг в день в качестве безопасной и эффективной альтернативы монотерапии аспирином (I A);
- после аортокоронарного шунтирования (АКШ) рекомендуется пожизненное применение аспирина в дозе 75–100 мг в день (I A);
- пациентам с ХКС без перенесенного инфаркта миокарда или реваскуляризации, но с признаками выраженной обструктивной ИБС, рекомендуется пожизненно принимать аспирин в дозе 75–100 мг в день (I B).
- при непереносимости статинов и недостижении цели на эзетимибе, рекомендуется комбинация с бемпедоевой кислотой (I B);
- пациентам, которые не достигают своей цели при приеме максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, следует рассмотреть возможность применения комбинации с бемпедоевой кислотой (IIa C).

У пациентов с ХКС и показаниями к назначению пероральных антикоагулянтов рекомендуется пожизненное применение только антагониста витамина К или предпочтительно пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в терапевтической дозе (в отсутствие противопоказаний) (I B). После неосложненного ЧКВ у пациентов с ХКС и показаниями к ПОАК: раннее прекращение приема аспирина ( $\leq 1$  недели) с последующим продолжением ПОАК и клопидогрела до 6 месяцев у пациентов без высокого риска ишемии или до 12 месяцев у пациентов с высоким риском ишемии; после чего рекомендуются только ПОАК (I A). Продолжение приема аспирина в течение месяца после ЧКВ в дополнение к ПОАК и клопидогрелу рассматривается у пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений или с анатомическими/процедурными особенностями, которые, как считается, перевешивают риск кровотечения (IIa B).

Рекомендации по применению гиполипидемических препаратов у пациентов с ХКС: всем пациентам с ХКС рекомендуется прием статинов высокой интенсивности в максимально переносимой дозе для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (I A). У многих пациентов с ИБС одной терапии статинами недостаточно для достижения рекомендованных показателей уровня ХС ЛПНП. Следовательно, требуется комбинация гиполипидемических препаратов. Эзетимиб следует применять в качестве терапии второй линии, когда цель лечения не достигается при максимально переносимой терапии статинами, или в качестве терапии первой линии при непереносимости любого режима приема статинов. Ингибиторы субтилизина/кексина 9-го типа (алирокумаб или эволокумаб), вводимые подкожно каждые две или четыре недели, снижают уровень ХС ЛПНП на 60% при добавлении к терапии статинами.

Для пациентов с рецидивирующим атеротромботическим событием (не обязательно того же типа, как первое) при приеме максимально переносимой дозы статинов целевым уровнем ХС ЛПНП можно считать  $< 1,0$  ммоль/л ( $< 40$  мг/дл) (IIb B).

Новые рекомендации по гиполипидемическим препаратам у пациентов с ХКС:

- рекомендуется гиполипидемическое лечение с целью ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л (55 мг/дл) и  $\geq 50\%$  снижение ХС ЛПНП от исходного уровня (I A);

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) могут снижать смертность, ИМ, инсульт и сердечную недостаточность (СН) у пациентов с дисфункцией ЛЖ, ранее перенесенными сосудистыми заболеваниями, высоким риском СД. Эти данные дают веские основания рекомендовать иАПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в случае непереносимости) для лечения пациентов с ХКС с сопутствующей АГ, ФВЛЖ  $\leq 40\%$ , СД или ХБП (I A). Следует рассмотреть возможность назначения иАПФ пациентам с ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (IIa A).

Точный механизм, с помощью которого ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) улучшают исходы сердечно-сосудистых заболеваний, остается в значительной степени неизвестным, но было выдвинуто несколько гипотез. Преимущества ингибиторов SGLT-2 могут быть связаны скорее с кардиоренальными гемодинамическими эффектами, чем с атеросклерозом. В целом результаты исследований ингибиторов SGLT-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) подтверждают рекомендацию применения их в качестве терапии первой линии для всех пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ХКС, независимо от решений о контроле гликемии.

Новые рекомендации по ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) и/или агонистам рецепторов ГПП-1 у пациентов с ХКС предусматривают:

- ингибиторы SGLT-2 с доказанными благоприятными кардиоваскулярными эффектами рекомендуются у пациентов с СД 2-го типа и ХКС, для уменьшения сердечно-сосудистых событий, независимо от базового или целевого уровня HbA1c и независимо от сопутствующей сахароснижающей терапии (I A);
- агонист рецепторов ГПП-1 семаглутид следует назначать пациентам с ХКС без СД, но с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ  $> 27$  кг/м<sup>2</sup>) для снижения сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта (IIa B).

В новых рекомендациях по противовоспалительным препаратам у пациентов с ХКС сказано: у пациентов с ИБС с атеросклеротическим поражением коронарных артерий следует рассмотреть возможность назначения низких доз колхицина (0,5 мг в сутки) для снижения риска ИМ, инсульта и необходимости реваскуляризации (IIa A).

Медикаментозная терапия пациентов с ХКС, включающая антитромботические препараты, противовоспалительные препараты, статины и новые гиполи-



пидемические, метаболические и препараты против ожирения, значительно улучшила выживаемость, что затрудняет демонстрацию преимуществ ранней реваскуляризации. Однако реваскуляризация все еще может принести пользу пациентам с обструктивной ИБС с высоким риском осложнений. Недавно было показано, что ЧКВ обеспечивает большее облегчение при стенокардии, чем плацебо-процедура, у пациентов со стабильной стенокардией и признаками ишемии, при минимальной антиангинальной терапии или вообще без нее, что подтверждает положительный эффект реваскуляризации.

В связи с этим значительная часть рекомендаций посвящена вопросам реваскуляризации при ХКС. Обсуждаются итоги значимых исследований и мета-анализов, посвященных изучению прогноза реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией. У пациентов с ИБС с умеренной или тяжелой индуцируемой ишемией, но без поражения ствола ЛКА и ФВЛЖ < 35% крупнейшее на сегодняшний день исследование ISCHEMIA продолжительностью до пяти лет не показало существенного преимущества начальной инвазивной стратегии перед начальной консервативной стратегией в отношении первичной конечной точки ишемических сердечно-сосудистых событий или смерти. Хотя эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с ХКС должны первоначально получать консервативное медикаментозное лечение, стоит отметить, что у пациентов, которым в ходе исследования была случайным образом назначена инвазивная стратегия, наблюдались более низкие показатели спонтанного ИМ. Наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследовании ISCHEMIA, продолжалось до семи лет и выявило абсолютное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 2,2% (скорректированное ОР 0,78; 95% ДИ 0,63–0,96) в пользу первоначальной инвазивной стратегии. Польза была наиболее выражена у пациентов с многососудистой ИБС (стеноз  $\geq$  70% по данным КТ-КАГ).

Кроме того, исследование ORBITA 2 продемонстрировало, что у пациентов со стабильной стенокардией, которые получали минимальное количество антиангинальных препаратов или вообще не принимали их и у которых были объективные признаки ишемии, после ЧКВ наблюдалось меньшее количество симптомов стенокардии по сравнению с плацебо-процедурой. В связи с этим, хотя первоначальное консервативное медикаментозное лечение пациентов с ХКС, как правило, предпочтительнее, не следует пренебрегать улучшением качества жизни с помощью реваскуляризации, если симптомы остаются несмотря на антиангинальное лечение.

Полная реваскуляризация всех сосудов, вызывающих ишемию, предпочтительнее неполной реваскуляризации. Однако на проведение полной реваскуляризации могут влиять различные факторы, включая сопутствующие заболевания, анатомические и процедурные особенности, пожилой возраст или хрупкость. Несмотря на то что

как коронарное шунтирование (КШ), так и ЧКВ демонстрируют постоянное техническое совершенствование и лучшие клинические результаты, потенциальная польза реваскуляризации должна быть тщательно оценена с учетом процедурного риска. В качестве инструмента ангиографической стратификации для количественной оценки сложности коронарных поражений ЛКА или многососудистой ИБС была разработана шкала SYNTAX, которая помогает клиницистам в оценке анатомической сложности и в выборе наиболее подходящей процедуры реваскуляризации во время обсуждения в кардиологической бригаде. Модель прогнозирования риска смертности Общества торакальных хирургов (STS) доказала свою эффективность в прогнозировании периоперационной смертности и осложнений у пациентов, перенесших КШ, благодаря постоянной калибровке. Рекомендуется рассчитать балл по шкале STS для оценки внутригоспитальной заболеваемости и 30-дневной смертности после КШ (I B).

Новые рекомендации по реваскуляризации у пациентов с ХКС предусматривают:

- *в сложных клинических случаях для определения оптимальной стратегии лечения, в частности, когда КШ и ЧКВ имеют одинаковый уровень рекомендаций, рекомендуется обсуждение кардиологической бригадой, включающей представителей интервенционной кардиологии, кардиохирургии, неинвазивной кардиологии и других специальностей, если это необходимо, с целью выбора наиболее подходящего лечения для улучшения прогноза и качества жизни (I C);*
- *рекомендуется, чтобы решение о реваскуляризации и ее способах принималось с учетом интересов пациента, учитывая, по возможности, предпочтения пациента, его медицинскую грамотность, культурные особенности и социальную поддержку (I C);*
- *реваскуляризация для улучшения прогноза: у пациентов с ХКС с ФВЛЖ  $\leq$  35% рекомендуется выбирать между реваскуляризацией или медикаментозной терапией после тщательной оценки кардиологической командой анатомии коронарных артерий, взаимосвязи между ИБС и дисфункцией ЛЖ, сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни, индивидуального соотношения риска и пользы и перспектив пациента (I C);*
- *врачам рекомендуется выбрать наиболее подходящий метод реваскуляризации, исходя из профиля пациента, анатомии коронарного русла, факторов процедуры, ФВЛЖ, предпочтений пациента и ожидаемых результатов (I C).*

Реваскуляризация в дополнение к медикаментозной терапии для улучшения прогноза у пациентов с ХКС с ФВЛЖ > 35%: функционально значимый стеноз ствола ЛКА (I A); функционально значимое поражение трех сосудов (I A); функционально значимое поражение одного или двух сосудов, включающее проксимальный отдел ЛПНА (I B).





Реваскуляризация в дополнение к медикаментозной терапии для улучшения прогноза у пациентов с ХКС с ФВЛЖ  $\leq 35\%$ : у пациентов с многососудистой ИБС, подходящих для хирургического вмешательства, рекомендуется реваскуляризация миокарда с помощью АКШ (I B); у отдельных пациентов, которые подвергаются высокому хирургическому риску или неоперабельны, ЧКВ может рассматриваться как альтернатива АКШ (II B).

Реваскуляризация для улучшения симптомов: пациентам с хронической стенокардией или ее эквивалентами, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), рекомендуется реваскуляризация миокарда при функционально значимой обструктивной ИБС для улучшения симптомов (I A).

В новых рекомендациях по способу реваскуляризации у пациентов с ХКС при поражении ствола ЛКА предусмотрено следующее:

- у пациентов с низким хирургическим риском и значительным стенозом ствола ЛКА рекомендуется АКШ в дополнение к медикаментозной терапии для улучшения выживаемости (I A); АКШ рассматривается в качестве предпочтительного способа реваскуляризации над ЧКВ, учитывая низкий риск инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации (I A);
- у пациентов со значительным стенозом ЛКА небольшой сложности (SYNTAX SCORE  $\leq 22$ ), у которых ЧКВ может обеспечить реваскуляризацию, эквивалентную по полноте коронарному шунтированию, ЧКВ рекомендуется в качестве альтернативы, учитывая его меньшую инвазивность и не меньшую выживаемость.

Усилились позиции ЧКВ у сложных пациентов:

- ✓ с поражением ЛКА и многососудистым поражением - при высоком хирургическом риске ЧКВ может быть рассмотрено вместо медикаментозной терапии (II B);
- ✓ многососудистое поражение и СД – при очень высоком хирургическом риске следует рассмотреть возможность проведения ЧКВ вместо медикаментозной терапии, чтобы уменьшить симптомы и неблагоприятные исходы (II A B).

Измерение внутрикоронарного давления (FFR или iFR) или его вычисление (QFR): рекомендуется для определения места поражения при вмешательстве у пациентов с многососудистым поражением (I A); следует учитывать в конце процедуры для выявления пациентов с высоким риском персистирующей стенокардии и последующих клинических событий (II A B); может быть рассмотрено в конце процедуры для выявления поражений, потенциально поддающихся лечению с помощью дополнительного ЧКВ (II B).

Около половины пациентов с острой и хронической СН имеют ишемическую этиологию. Недооценка наличия обструктивной ИБС приводит к тому, что на реваскуляризацию не направляются пациенты, которым она может быть полезна.

Новые рекомендации по ведению пациентов с ХКС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН):

- у пациентов с СН с ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , у которых подозревается обструктивная ИБС, рекомендуется проведение КАГ для улучшения прогноза АКШ с учетом соотношения риска и пользы от процедур (I B);
- у пациентов с СН с ФВЛЖ  $> 35\%$  и подозрением на ХКС с низкой или умеренной ( $> 5-50\%$ ) предположительной вероятностью обструктивной ИБС рекомендуется проведение КТ-КАГ или функциональной визуализации (I C);
- у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, страдающих стенокардией или ее эквивалентами и с нормальными или необструктивными эпикардальными коронарными артериями, следует рассмотреть возможность проведения ПЭТ или МРТ-перфузии или инвазивного функционального коронарного тестирования для выявления или исключения микрососудистой дисфункции коронарных артерий (II A B);
- у отдельных пациентов с СН, которым проводится ЧКВ высокого риска по поводу сложной ИБС, в опытных центрах может быть рассмотрен вопрос об использовании микроаксиального насоса (II B C);
- рекомендуется вовлекать пациентов с СН в мультимедицинскую программу управления сердечной недостаточностью для снижения риска госпитализации по причине СН и для улучшения выживания (I A);
- сакубитрил/валсартан рекомендован в качестве замены иАПФ или БРА у пациентов с ХСН со сниженной ФВ для снижения риска госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти (I B).

У значительной части пациентов, которым проводится КАГ по поводу стенокардии, нет обструкции эпикардиальных коронарных артерий (АНОСА). У 10–30% пациентов при этом выявляется выраженная ишемия при проведении стресс-теста (ИНОСА). По результатам КАГ, стенокардия/ишемия с необструктивным поражением коронарных артерий чаще встречается у женщин (примерно от 50 до 70%), чем у мужчин (от 30 до 50%). Микрососудистая стенокардия является клиническим проявлением ишемии миокарда, вызванной структурными или функциональными изменениями в коронарном микроциркуляторном русле и/или аномальной вазоконстрикцией коронарных артериол (вызывающей динамическую артериолярную обструкцию). Оба механизма сосудистой дисфункции могут сосуществовать и способствовать развитию МСС. Развитию микрососудистой дисфункции способствуют курение, возраст, СД, АГ и дислипидемия. МСС и эпикардальная вазоспастическая стенокардия могут сосуществовать, что связано с худшим прогнозом. У большинства пациентов с ИНОСА преобладает сопутствующая эндотелиальная дисфункция с индуцируемым спазмом коронарных артерий и/или нарушением вазодилатации, опосредованной аденозином. Стенокардия/ишемия при необструктивных поражениях коронарных артерий связана с плохим качеством жизни, более высоким риском инвалидизации и более высокой ча-



стойкой нежелательных явлений, включая смертность, заболеваемость, расходы на медицинское обслуживание, повторные госпитализации и КАГ.

Новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов со стенокардией/ишемией при необструктивных поражениях коронарных артерий гласят:

- у пациентов с симптомами ANOCA/INOCA следует рассмотреть медикаментозную терапию, основанную на результатах функциональных тестов коронарных артерий, для улучшения симптомов и качества жизни (IIa A);
- для лечения эндотелиальной дисфункции следует рассматривать назначение иАПФ для контроля симптомов (IIa B);
- для лечения МСС, связанной со снижением резерва коронарного/миокардиального кровотока, следует назначать В-аб для контроля симптомов (IIa B);
- для лечения вазоспастической стенокардии: рекомендуются БКК для контроля симптомов и предотвращения ишемии и потенциально фатальных осложнений (IIa); следует рассмотреть возможность применения нитратов для предотвращения повторных эпизодов (IIa B);
- у пациентов с признаками перекрывающихся эндотипов может быть рассмотрена комбинированная терапия нитратами, БКК и другими сосудорасширяющими средствами (IIb B).

Отдельная глава посвящена другим специфическим группам пациентов, а также с сопутствующими заболеваниями.

Новые рекомендации по особым группам пациентов: пожилые, женщины, с высоким риском кровотечений, коморбидные, социально-экономические и географические группы устанавливаются:

- положения рекомендаций по сердечно-сосудистой профилактике для женщин и мужчин идентичны (I C);
- для оценки риска кровотечений рекомендуется использовать шкалу Precise-DAPT (прогнозирование осложнений с кровотечением у пациентов, перенесших имплантацию стента и последующую двойную антитромбоцитарную терапию), критерии ARC-HBR (академического исследовательского консорциума по высокому риску кровотечений) или другие проверенные методы (I B);
- рекомендуется обращать внимание на взаимодействие между антиретровирусной терапией и статинами у пациентов с ВИЧ (I B);
- рекомендуется продолжать целенаправленные усилия для увеличения объема безопасной и эффективной кардиологической помощи всем пациентам с ХКС, особенно из более низких социально-экономических слоев, и расширять участие в клинических испытаниях географических, социальных или других групп, которые в настоящее время недостаточно представлены (I C).

Наличие бессимптомного атеросклеротического поражения коронарных артерий часто встречается в общей популяции. Для выявления лиц высокого риска и принятия решений о лечении рекомендуется проводить скрининг здоровых людей на нали-

чие факторов риска и использовать шкалу SCORE2 и SCORE-OP для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий (I C).

В новых рекомендациях по скринингу на ИБС у бессимптомных пациентов сказано следующее:

- при наличии результатов предыдущих КТ грудной клетки, свидетельствующих о кальцинозе коронарных артерий, следует рассмотреть возможность использования этих данных для улучшения стратификации риска и определения направлений лечения модифицируемых факторов риска (IIa C);
- оценка индекса коронарного кальция может быть использована для улучшения стратификации риска в соответствии с пороговыми значениями для принятия решения о лечении (IIb C).

Ультразвуковое исследование сонных артерий может рассматриваться в качестве альтернативы, когда оценка индекса коронарного кальция недоступна или нецелесообразна для выявления атеросклеротических заболеваний и улучшения стратификации риска в соответствии с пороговыми значениями для принятия решения о лечении (IIb B).

Диагностика прогрессирования заболевания у пациентов с установленным диагнозом ХКС:

- рекомендованы периодические визиты (например, ежегодные) для оценки контроля факторов сердечно-сосудистого риска, статуса основного и сопутствующих заболеваний, которые могут потребовать изменения образа жизни, медикаментозных или интервенционных вмешательств (I C);
- пациентам с новыми или прогрессирующими симптомами рекомендуется проводить стратификацию риска, предпочтительно с использованием стресс-визуализации (I C);
- у пациентов с симптомами, рефрактерными к медикаментозным вмешательствам и с высоким риском неблагоприятных событий, рекомендуется инвазивная КАГ (с исследованием при необходимости FFR/iFR) для стратификации риска и, возможно, реваскуляризации, направленной на улучшение симптомов и прогноза (I C);
- у пациентов с ХКС с симптомами, не поддающимися медикаментозному лечению, и у которых ранее проводилась коронарная реваскуляризация, следует рассмотреть возможность проведения КТ-КАГ для оценки проходимости шунтирующего трансплантата или стента (для стентов диаметром  $\geq 3$  мм).

Каждый пятый пациент, прошедший реваскуляризацию, нуждается в повторной реваскуляризации в течение первых пяти лет после операции, с более высоким риском после ЧКВ по сравнению с КИШ. Недостаточность реваскуляризации может проявиться либо вскоре после первоначальной процедуры (в течение 30 дней), либо позже, а рецидивирующие симптомы могут быть вызваны как рестенозом или неудачным шунтированием, так и прогрессированием ИБС.

В связи с этим рекомендуется использовать стенты с лекарственным покрытием; при повторном



КШ показано использование левой внутренней маммарной артерии, если она ранее не использовалась; ЧКВ шунтированной нативной артерии должно быть рассмотрено вместо ЧКВ шунтирующего трансплантата.

Старение населения и увеличение выживаемости пациентов с ИБС благодаря совершенствованию медикаментозной терапии и коронарной реваскуляризации приводит к росту числа пациентов с тяжелой и диффузной ИБС, которые не подлежат дальнейшим процедурам реваскуляризации. Рефрактерная стенокардия определяется как длительные симптомы обратимой ишемии (более трех месяцев) при наличии обструктивной ИБС, которую невозможно контролировать путем усиления медикаментозной терапии дополнительными антиангинальными препаратами, КШ или ЧКВ, включая реканализацию, или из-за ANOCA/INOCA. У пациентов с изнуряющей стенокардией и обструктивной ИБС, не поддающейся оптимальным стратегиям медикаментозного лечения и реваскуляризации, для улучшения симптомов в специализированных центрах может быть рекомендован редуктор коронарного синуса.

В новых рекомендациях по рефрактерной стенокардии/ишемии сказано, что *пациентам с рефрактерной стенокардией, приводящей к снижению качества жизни, и с документально подтвержденным или подозреваемым ANOCA/INOCA рекомендуется инвазивное функциональное исследование коронарных артерий для определения эндотипов ANOCA/INOCA и назначения соответствующего лечения с учетом выбора и предпочтений пациента (I B).*

В заключение обобщим ключевые положения рекомендаций 2024 г. по ведению ХКС.

- ✓ Симптомы ишемии миокарда, вызванной обструктивной атеросклеротической болезнью сердца (ИБС), аналогичны симптомам МСС или спазма сосудов.
- ✓ Женщинам и мужчинам рекомендуется одинаковая профилактическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на гендерные различия в клинической картине.
- ✓ Включение факторов риска в классические модели предтестовой вероятности обструктивной атеросклеротической ИБС улучшает выявление пациентов с очень низкой ( $\leq 5\%$ ) вероятностью обструктивной ИБС, у которых следует рассмотреть возможность отсрочки диагностического тестирования.
- ✓ Оценка индекса коронарного кальция – надежный и простой тест, позволяющий снизить предтестовую вероятность атеросклеротической обструктивной ИБС.
- ✓ Диагностическое тестирование первой линии при подозрении на ХКС должно проводиться с помощью неинвазивной анатомической или функциональной визуализации.
- ✓ Выбор первоначального неинвазивного диагностического теста должен основываться на предте-

стовой вероятности обструктивной ИБС, других характеристиках пациента, влияющих на эффективность неинвазивных тестов, а также на их доступности.

- ✓ КТ-КАГ предпочтительна для исключения обструктивной ИБС и выявления необструктивной ИБС.
- ✓ Функциональная визуализация предпочтительна для сопоставления симптомов с ишемией миокарда, оценки жизнеспособности миокарда и принятия решения о коронарной реваскуляризации.
- ✓ ПЭТ предпочтительна для измерения коронарного кровотока, альтернативой могут быть перфузионные исследования при МРТ сердца.
- ✓ Выборочная визуализация сердца второй линии с функциональным тестированием у пациентов с аномальной КТ-КАГ после аномального функционального тестирования первой линии может улучшить отбор пациентов для проведения инвазивной КАГ.
- ✓ КАГ рекомендуется для диагностики обструктивной ИБС у лиц с очень высокой вероятностью заболеть до или после тестирования, тяжелыми симптомами, резистентными к ОМТ, стенокардией при низкой физической нагрузке и/или высоким риском развития осложнений.
- ✓ При проведении КАГ рекомендуется оценить функциональную тяжесть «промежуточных» стенозов с помощью инвазивного функционального тестирования (FFR, iFR) перед реваскуляризацией.
- ✓ Определяемая FFR, основанная на 3D-реконструкции коронарограмм, является ценной альтернативой прямому измерению коронарного давления для оценки функциональной тяжести «промежуточных» стенозов.
- ✓ Использование визуализации рекомендуется при выполнении сложного ЧКВ.
- ✓ Пациентам с обструктивной атеросклеротической болезнью сердца (ИБС), как правило, рекомендуется длительный прием одного антитромбоцитарного препарата, аспирина или клопидогреля.
- ✓ Для пациентов с ХКС с высоким тромботическим риском целесообразна длительная терапия двумя антитромботическими препаратами, при условии, что риск кровотечения не высок.
- ✓ Пациентам с ХКС с синусовым ритмом рекомендуется ДААТ во время ЧКВ и в течение 1–6 месяцев после, в зависимости от высокого или низкого риска кровотечения соответственно.
- ✓ Для пациентов с ХКС, принимающих ПОАК и проходящих ЧКВ, следует рассмотреть возможность применения ПОАК и ДААТ (аспирин и клопидогрел) в течение 1–4 недель, затем ПОАК и клопидогрел на срок до 6 месяцев у пациентов без высокого риска ишемии и до 12 месяцев у пациентов с высоким риском ишемии, после чего следует назначать только ПОАК.
- ✓ У пациентов с ХКС с функционально значимой многососудистой ИБС современные данные свидетельствуют о преимуществе реваскуля-





- ризации миокарда по сравнению только с ОМТ для улучшения симптомов, предотвращения спонтанных ИМ и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при длительном наблюдении.
- ✓ Реваскуляризация миокарда у пациентов с ХКС с нормальной функцией ЛЖ и без существенных поражений ствола ЛКА или проксимального отдела ЛПНА не улучшает выживаемость в сравнении только с ОМТ.
  - ✓ У пациентов с ХКС со сниженной функцией ЛЖ и ишемической кардиомиопатией хирургическая реваскуляризация по сравнению с только ОМТ увеличивает общую выживаемость при очень длительном наблюдении.
  - ✓ У пациентов со сложной многососудистой ИБС без поражения ЛКА, особенно при наличии СД, которые клинически и анатомически подходят для обоих методов реваскуляризации, современные данные свидетельствуют о более длительной общей выживаемости после АКШ, чем после ЧКВ.
  - ✓ Среди пациентов, которые клинически и анатомически подходят для обоих методов реваскуляризации, при использовании современных хирургических технологий и технологий стентирования отмечается большая потребность в повторной реваскуляризации после ЧКВ, чем при хирургическом вмешательстве, независимо от анатомической тяжести многососудистой ИБС.
  - ✓ Изменение образа жизни и факторов риска в сочетании с приемом препаратов, модифицирующих заболевание, и антиангинальных препаратов являются краеугольными камнями в лечении ХКС.
  - ✓ Совместное принятие решений пациентами и медицинскими работниками, основанное на пациентоориентированном подходе, имеет первостепенное значение при определении тактики ведения пациентов. Обучение пациента является ключом к улучшению контроля факторов риска в долгосрочной перспективе.
  - ✓ Относительно высокая распространенность ANOCA/INOCA и связанные с ней основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события требуют улучшения диагностики и лечения больных.
  - ✓ Пациенты с повторяющимися симптомами с подозрением на ANOCA/INOCA, которые не отвечают на ОМТ, должны пройти инвазивное функциональное тестирование коронарных артерий для определения основных эндотипов.
  - ✓ Определение эндотипов важно для проведения надлежащей медикаментозной терапии пациентов с ANOCA/INOCA.
  - ✓ Необходимы исследования, посвященные эффективным методам поддержания здорового образа жизни, а также приверженности к приему медикаментов и соблюдению здорового образа жизни.
  - ✓ Необходимы дополнительные исследования по совершенствованию внедрения политики и практики укрепления здоровья на рабочем месте. ☞

## Литература

1. Vrints Ch., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2024.
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41: 407–77.
3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019; 40 (2): 87–165.

### Review of the Recommendations of the European Society of Cardiology 2024 on the Management of Chronic Coronary Syndromes: What's New

O.M. Maslennikova<sup>1</sup>, O.S. Oynotkinova<sup>1,2</sup>, S.T. Matskeplishvili<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

<sup>2</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow

<sup>3</sup> Medical Scientific and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga M. Maslennikova, o.m.maslennikova@mail.ru

The next Congress of cardiologists was held in London from August 30 to September 2, 2024. On August 30, 2024, new clinical guidelines for chronic coronary syndromes were published, developed by the working group on the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) and approved by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). This review summarizes the changes in these recommendations in comparison with previous documents – the ESC clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic coronary syndromes in 2019 and the ESC/EACTS recommendations for myocardial revascularization in 2018.

**Keywords:** clinical recommendations, chronic coronary syndrome, European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



**Диалог**  
с экспертом



**1000+**  
онлайн-участников

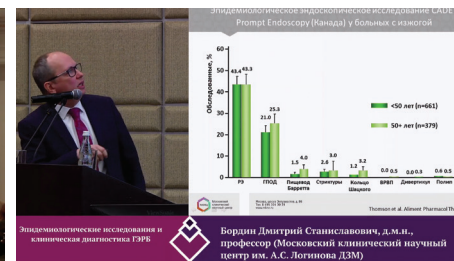
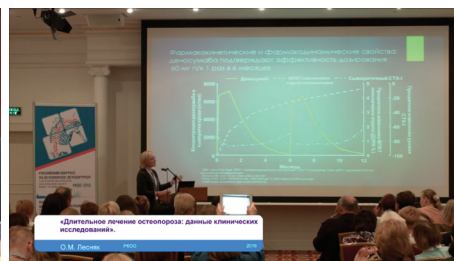


**Изображения в 2 окнах**  
(презентация, спикер)



**700+**  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Российский государственный социальный университет

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ

<sup>4</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>5</sup> ООО «Поликлиника .ru на Доружной»

<sup>6</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Оценка состояния здоровья женщин с сердечно-сосудистыми и гормонально-метаболическими рисками в постменопаузе и способы кардиопротективной коррекции

О.Ш. Ойноткинова<sup>1, 2, 3</sup>, С.Т. Мацкеплишвили<sup>4</sup>, О.М. Масленникова<sup>3</sup>, В.И. Комедина<sup>5</sup>, А.А. Ершов<sup>3</sup>, С.И. Глазунова<sup>6</sup>

Адрес для переписки: Ольга Шонкоровна Ойноткинова, olga-oynotkinova@yandex.ru.

Для цитирования: Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М. и др. Оценка состояния здоровья женщин с сердечно-сосудистыми и гормонально-метаболическими рисками в постменопаузе и способы кардиопротективной коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 24–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-24-33

Увеличение количества пациенток сотягощенным климактерическим синдромом (КС) и сердечно-сосудистыми нарушениями в виде раннего развития ишемической болезни сердца, нарушений его ритма и проводимости, дисгормональной кардиомиопатии требует раннего выявления маркеров риска и проведения таргетной коррекции.

**Цель** – изучить особенности изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы в зависимости от тяжести гормональных и метаболических нарушений у женщин на этапах менопаузального периода (МП) и разработать протокол таргетной адъювантной терапии.

**Материал и методы.** В открытое одномоментное клиническое исследование по типу «серия случаев» включены 133 женщины в возрасте 45–55 лет (средний возраст –  $49,0 \pm 3,2$  года) в перименопаузальном периоде, которые обращались к кардиологу с жалобами на боль в области сердца как типичного при стенокардии, так и атипичного характера, тахикардию, колебания артериального давления. Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка гормонального и метаболического статуса, гемореологического состояния крови, процессов перекисидации, антиоксидантной защиты, состояния сократительной способности миокарда методом ЭКГ-картирования, мониторингирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ и для анализа перфузии миокарда – сцинтиграфия с нагрузочными пробами. Скрининг вероятного КС проводили с использованием опросника MENQOL (The Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – качество жизни, ассоциированное с менопаузой).

**Результаты.** В зависимости от степени тяжести КС пациентки были разделены на три группы с помощью шкалы оценки нейровегетативного блока: со слабой степенью выраженности КС, средней степенью выраженности КС, тяжелой формой КС. У 30 (48,4%) женщин в ранней фазе МП чаще диагностирован КС легкой степени тяжести, с меньшей частотой КС средней степени – у 22 (35,5%) и тяжелой степени – у 10 (16,1%). В поздней фазе МП чаще диагностировали КС тяжелой степени – 29 (46%) случаев.





Проявления средней и легкой степени тяжести встречались с одинаковой частотой – 17 (27%) случаев ( $p = 0,009$ ). Выделено шесть типов изменений перфузии миокарда, что расценивалось как проявления ранней ишемической болезни или дисгормональной кардиомиопатии, обусловленных гормональной и метаболической дисфункцией, гемореологическими и микроциркуляторными нарушениями. Проводимая комплексная симптоматическая терапия, включая таргетный адъювантный препарат фосфокреатин (Неотон), положительно влияет на митохондриальный аппарат через процессы пероксидации, антиоксидантную систему и микроциркуляцию, улучшает перфузию и сократительную способность миокарда.

**Заключение.** Пациентки в МП требуют раннего скрининга КС, дисгормональных, метаболических, сердечно-сосудистых факторов риска и их своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые риски, ишемическая болезнь сердца, дисгормональная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, метаболический синдром, менопаузальный период, климактерический синдром, дислипидемия, митохондриальная терапия, креатинфосфат, Неотон

Согласно данным Европейской программы сердца, на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре ранней заболеваемости и летальности приходится более 50%. При этом у 2/3 женщин в возрасте до 50 лет ССЗ возникают внезапно, без каких-либо предшествующих симптомов [1, 2], а смертность достигает 55% [3–5]. Сердечно-сосудистая система (ССС) женщин отличается от таковой у мужчин анатомо-физиологическими характеристиками: камеры сердца меньшего размера, на 10% меньше масса левого желудочка (ЛЖ), более мелкие коронарные артерии [6, 4], при нагрузке медленнее увеличивается фракция выброса (ФВ) и в ответ на нагрузку более выражен подъем систолического и диастолического давления крови [5], более высокий уровень фибриногена. В периоде физиологической менопаузы отмечается более позднее манифестирование ишемической болезни сердца (ИБС), чаще выявляется безболезненная ишемия, что приводит к несвоевременной ее диагностике [6–8], наблюдаются достоверный рост случаев ИБС и острого инфаркта миокарда с ранним наступлением менопаузы или после овариэктомии [9–12], более частое развитие синдрома Х [13].

В последние годы возрос интерес к проблемам постменопаузального периода в связи с тенденцией к увеличению сердечно-сосудистых рисков. Менопаузальный переход начинается в возрасте 40–45 лет и определяется с момента увеличения продолжительности последовательных менструальных циклов [14]. Одним из аспектов, осложняющих физиологическое течение перименопаузы, является климактерический синдром (КС).

По данным Всемирной организации здравоохранения, климактерический период состоит из нескольких фаз: пременопаузы, менопаузы, перименопаузы и постменопаузы [14]. Менопауза обусловлена гормональной функцией яичников и отмечается у женщин в среднем в 50 лет. Пременопауза – период от начала снижения функции яичников до менопаузы, средний возраст – 45,0–47,5 года, длится около четырех лет [15, 16]. Перименопауза – период от появления первых климактерических симптомов в виде изменения менструального цикла и симптомов эстроген-дефицитного состояния –

длится почти до полного прекращения функции яичников и переходит в КС.

Климактерический синдром представляет собой симптомокомплекс, развивающийся в период угасания функции репродуктивной системы на фоне возрастной инволюции организма, и характеризуется вазомоторными, гормональными, минерально-метаболическими, гемодинамическими, сердечно-сосудистыми и психоэмоциональными нарушениями. В периоде менопаузального перехода (МП) крайне динамична продукция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.

В проспективном национальном исследовании состояния здоровья женщин (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN) выявлено четыре паттерна изменения уровня эстрадиола и три паттерна изменения уровня ФСГ [17, 18]. Уровень эстрадиола увеличивался в течение 5,5 года с последующим резким падением за год до последней менструации у 31,5% женщин (преимущественно с нормальным индексом массы тела (ИМТ)) или медленным снижением в течение первых двух лет ранней постменопаузы у 13,1% женщин (преимущественно с избыточной массой тела). В 26,9% случаев наблюдалось медленное снижение, в 28,6% – ограниченное снижение (плоская траектория) уровня эстрадиола без предшествующего подъема, что было характерно для женщин с ожирением [17, 18]. Постепенный рост уровня ФСГ начинается за семь лет до наступления менопаузы. Увеличение темпов повышения данного показателя отмечается в течение двух лет до и после последней менструации, затем он стабилизируется. Низкий рост уровня ФСГ зафиксирован у 10,6% женщин (преимущественно с ожирением), средний – у 48,7% (как правило, с избыточной массой тела/ожирением), высокий – у 40,7% (в основном с нормальным ИМТ) [18]. По данным SWAN, более низкий уровень эстрадиола и высокий уровень ФСГ у женщин в поздней фазе МП связаны с ускоренным прогрессированием субклинического атеросклероза: утолщением комплекса «интима – медиа», диаметра адвентиции сонных артерий независимо от наличия факторов риска ССЗ [18, 19].

В условиях нарастающего дефицита эстрогенов у большинства женщин на этапе репродуктивного старения



возникают климактерические симптомы. До 80% женщин испытывают вазомоторные симптомы, нарушение сна, симптомы тревоги и депрессии [8, 13, 14]. Имеют место дислипидемии, инсулинорезистентность, нарушения минерального обмена, ускоренное накопление жировой и снижение мышечной массы, перераспределение жировой ткани с формированием висцерального ожирения и развитием эндотелиальной дисфункции как дополнительного женского сердечно-сосудистого риска независимо от возраста [20]. Пре- и постменопаузальный периоды характеризуются наличием определенного паттерна липидов, относящихся преимущественно к классам церамидов, фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов [21–25], дигидроцерамидов Cer(d18:0) с длинноцепочечными жирными кислотами и церамидов Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), коррелирующих с показателями углеводного обмена и дислипидемией. Эстрогенный дефицит, развивающийся вследствие избытка андрогенов и абсолютного дефицита эстрогенов, повышения содержания ЭТ-1 и тромбксана-A<sub>2</sub>, снижения синтеза оксида азота (NO) и уровня простаглицина, влияет на ССС, что делает возможным их использование в качестве ранних биомаркеров. Синтез липидов у женщин в период МП отражает, с одной стороны, возрастные, с другой – гормональные и метаболические перестройки. Вместе с тем после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4–5% каждые последующие десять лет, что объясняется не только фактором хронологического возраста, но и гормональными нарушениями на протяжении всего периода МП. Гормональный дисбаланс в периоде пери- и постменопаузы ассоциирован с влиянием эстрогенов на симпатическую нервную систему путем подавления фермента тирозин-гидроксилазы, участвующего в синтезе катехоламинов, увеличения плотности и функции альфа-2-адренорецепторов на развитие стресс-индуцированного повышения норадреналина, концентрации свободного тестостерона, гиперандрогении как независимых гормональных факторов сердечно-сосудистого риска. Учет этих факторов позволяет обосновать концепцию менопаузального (климактерического) сердечно-сосудистого синдрома [26].

Ключевую роль в модуляции сосудистого тонуса играет сосудистый эндотелий, продуцируя различные вазоактивные вещества в виде NO, высвобождаемого эндотелиальными клетками во время катаболизма L-аргинина. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, вероятно, является первым этапом в развитии атеросклероза на фоне дефицита эстрогенов. Эстрогены воздействуют на сосудистую стенку в основном за счет двух механизмов [27, 28]: геномного влияния посредством связывания со специфическими ядерными эстрогеновыми рецепторами, которые обнаружены в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, и быстрого негеномного чрезмембранного влияния, включающего активацию ферментов, связанных с мембраной, или изменение ее проницаемости для ионов. Эстрогены оказывают прямое неметаболическое воздействие на клетки эндотелия, стимулируя прикрепление эндотелиальных клеток

к компонентам внеклеточного матрикса и миграцию и пролиферацию, сохраняют эндотелий и защищают его от апоптоза в условиях дисгормонального и метаболического климактерия. Эстрогены воздействуют на структуру и функцию эндотелия, угнетение эндотелий-зависимой вазодилатации при гипоестрогении, ренин-ангиотензиновую систему. Подавляя превращение ангиотензина 1 в ангиотензин 2, эстрогены снижают чувствительность AT<sub>2</sub>-рецепторов, что сопровождается повышением общего периферического сосудистого сопротивления и гемодинамическими колебаниями. Активность ренина в плазме у женщин ниже, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы за счет усиления симпатической активности и проявляется в виде наблюдаемых приливов, обусловленных вазоконстрикцией и симпатической гиперактивностью [28]. До сих пор непонятно, что лежит в основе нарушения функции миокарда в процессе эндокринного старения женщины. Тонкие механизмы перехода эстроген-дефицита в поражение ССС отражают противовоспалительные эффекты эстрогенов. При этом активация протеинкиназы приводит к длительной NO-зависимой вазодилатации, микрососудистому поражению капиллярной сети и микроциркуляции в отсутствие значимого атеросклеротического процесса. Развивающаяся при абсолютном или относительном дефиците эстрогенов дисгормональная кардиомиопатия характеризуется глубинными молекулярными нарушениями в миокарде невоспалительного характера. Дисфункция клеточного метаболизма в сердечной мышце на уровне митохондрий кардиомиоцитов проявляется ремоделированием, нарушением электрофизиологической и сократительной функции миокарда [29]. Именно метаболическое, эстрогенное влияние на митохондрии через звено свободнорадикального окисления оказывает повреждающее действие на митохондриальную ДНК, снижение макроэргических фосфатов в миокарде и энергетическую митохондриальную функцию. Нарушение гемореологии крови сопряжено с транскапиллярными и микроциркуляторными нарушениями на фоне дислипидемии. Важной особенностью развития коронарных проявлений у женщин в пери- и постменопаузе с дефицитом эстрогенов является снижение локального кровотока с поражением мелких сосудов и формированием клеточно-метаболического субстрата. Воздействие на системную эндотелиальную дисфункцию, митохондриальный аппарат кардиомиоцитов служит основой для развития микрососудистой ишемии, коронарного синдрома Х или ранней ИБС и дисгормональной кардиомиопатии [30]. Устранение митохондриально-клеточной дисфункции вследствие развивающегося окислительного стресса и энергетического метаболизма в кардиомиоцитах необходимо рассматривать как важную таргетную терапевтическую мишень в коррекции дисгормонального поражения миокарда при МП и КС.

Долгое время считалось, что главным источником энергии, необходимой для мышечного сокращения и сократительной способности миокарда, является аденозинтрифосфат (АТФ). Фосфокреатину (ФК) отводилась



роль резервуара, из которого посредством креатинкиназной реакции пополняются клеточные запасы АТФ. Играя ведущую роль в энергообмене кардиомиоцита, фосфокреатин служит ключевым компонентом внутриклеточной системы энергетической буферизации, обеспечивающим транспортную функцию энергии и перенос фосфатных групп с места синтеза – от миофибрилл к месту использования – к митохондриям, в виде так называемого фосфокреатинового челнока. Это позволяет быстро и плавно пополнять расходимые запасы АТФ. Кардиомиоцит, утрачивая запасы креатинфосфата, не способен сокращаться, даже при сохранении до 80% АТФ. В условиях гормонального метаболического повреждения кардиомиоцитов снижение внутриклеточной концентрации креатина и ФК приводит к нарушению сократительной способности сердечной мышцы. Ситуация усугубляется на фоне нарушения перфузии миокарда [29]. В основе патофизиологических механизмов эстроген-зависимого КС лежат разноуровневые универсальные «сетевые» узлы взаимодействия (hub), на которые можно влиять через митохондриальные клеточные, антиоксидантные механизмы [5–7] и терапию off-label. Фактически речь идет о методах и классе препаратов с «наднозологическим» действием, корректирующих нарушения баланса между процессами окислительного стресса и активностью антиоксидантов на метаболическом митохондриальном уровне [9, 29]. При этом в качестве кандидата для «узловой», или «наднозологической», фармакотерапии [10, 11] рассматриваются цитопротективные, митохондриальные антиоксидантные антигипоксанты. Один из широко изученных цитопротекторов — ФК N-фосфорил(N-метил)-гуанидино-уксусная кислота. Препаратом выбора является Неотон, относящийся к парциальным ингибиторам бета-окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Таргетный механизм действия ФК обусловлен мембранопротекцией и энергетической стабилизацией сарколеммы кардиомиоцитов, способностью повышать устойчивость ишемизированного миокарда на трех уровнях – мембранном, внутриклеточном и внеклеточном. ФК препятствует накоплению в мышце сердца продуктов его деградации, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает функциональное состояние эритроцитов и локальную микроциркуляцию. Играя важную роль в регуляции мышечной энергетике и сократительной способности, накопление фосфолипидов в ишемизированном миокарде поддерживает локальный пул АТФ, способствуя стабилизации клеточной мембраны [29–31]. Нормализуя внутриклеточный метаболизм и уменьшая продукцию лизофосфолипидов, ФК оказывает защитное действие на сарколемму кардиомиоцитов от гипоксического и ишемического повреждения [30, 31]. Будучи митохондропротектором, ФК как переносчик кислорода переключает процессы анаэробного гликолиза на аэробный тип и защищает ткани от последствий окислительного стресса, тем самым уменьшая митохондриальную дисфункцию [29, 32–34]. Именно этот механизм считается объединяющим в развитии метаболической и сосудистой ко-

морбидности при дисгормональном метаболическом континууме у женщин в климактерическом периоде. Таким образом, у женщин на этапах гормонального МП с целью метаболической защиты миокарда и нивелирования сердечно-сосудистых нарушений применение ФК целесообразно рассматривать как таргетную адъювантную терапию.

*Цель* – изучить особенности изменений функционального состояния ССС в зависимости от тяжести гормональных и метаболических нарушений у женщин на этапах МП и разработать протокол таргетной адъювантной терапии.

### Материал и методы

Выполнено открытое одномоментное клиническое исследование по типу «серия случаев». Сплошным методом в течение 2022–2024 гг. проведен набор женщин с метаболическим синдромом (МС) в климактерическом периоде. Всего обследовано 133 женщины в возрасте 45–55 лет (средний возраст –  $49,0 \pm 3,2$  года) в перименопаузальном периоде, которые обращались к кардиологу с жалобами на боль в области сердца как типичного, так и атипичного характера, тахикардию, колебания артериального давления (АД). Критериями включения в исследование служили: вазомоторные признаки (приливы жара, стойкий красный дермографизм), повышенная потливость, приступы выраженной головной боли, эпизоды артериальной гипотонии или пароксизмальное повышение АД, тахикардия, эмоционально-вегетативная лабильность: раздражительность, сонливость, астенизация в виде слабости, утомляемости, депрессия, невнимательность, снижение либидо и памяти. В зависимости от степени тяжести КС пациентки были разделены на три группы по шкале оценки нейровегетативного блока модифицированного менопаузального индекса Kupperman в модификации Е.В. Уваровой. В первую группу вошли 27 женщин (средний возраст –  $48,7 \pm 2,2$  года) со слабой степенью выраженности КС, во вторую – 44 пациентки (средний возраст –  $49,7 \pm 2,7$  года) со средней степенью выраженности КС, в третью – 28 женщин (средний возраст –  $48,6 \pm 4,4$  года) с тяжелой формой КС.

Качество жизни женщин оценивали с помощью опросника MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire – качество жизни, ассоциированное с менопаузой) [16]. Для оценки уровня физической активности использовали короткий международный опросник для определения физической активности IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity) [28]. Контрольную группу составили 28 пациенток в возрасте  $52,2 \pm 3,1$  года без КС.

Содержание ФСГ, эстрадиола, общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и инсулина определяли с помощью иммунохимического анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровни общего холестерина (ОХС), ХС триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности, АпоА1, АпоВ, мочевой кислоты, глюкозы, гликирован-





ного гемоглобина (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе FP-901 Lab System. Идентификация липидов проводилась средствами скриптов LipidMatch. Перфузию миокарда изучали на ротационной томографической гамма-камере FORTE (Phillips, США) и DIGIRAD 2020tc (США) в два этапа – в покое и после нагрузки. Радиофармпрепарат ( $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил) вводился двукратно, сцинтиграфические изображения регистрировали спустя 30–60 минут и через три часа после введения фармпрепарата согласно однодневному протоколу. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферменты антиоксидантной защиты оценивали методом спектрального ПЦР-исследования. Статистический анализ осуществляли с использованием программных пакетов Statistica 13.5.0, MedCalc, v. 20. Все количественные показатели оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных параметров в динамике использовали t-критерий Стьюдента, применяли ранговый t-критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили методом Пирсона или с использованием непараметрического критерия Спирмена.

## Результаты

При внутригрупповом анализе установлено, что в ранней фазе МП чаще диагностировали КС легкой степени тяжести – 30 (48,4%) случаев, реже КС средней степени – 22 (35,5%) и КС тяжелой степени – 10 (16,1%) случаев. В поздней фазе МП чаще диагностировали КС тяжелой степени – 29 (46%) женщин. Проявления средней и легкой степени тяжести встречались с одинаковой частотой – 17 (27%) случаев ( $p = 0,009$ ).

Гормональная характеристика женщин в ранней и поздней фазах МП представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы достоверно различались по уровням ФСГ и эстрадиола, которые в ранней фазе были выше в четыре раза. У женщин в поздней фазе все менопаузальные симптомы были более выражены ( $p < 0,05$ ). В ранней фазе МП наибольшее негативное влияние на качество жизни оказывали психоэмоциональные и физические симптомы ( $p < 0,0125$ ). В поздней фазе все симптомы (вазомоторные, психоэмоциональные, физические, сексуальные) были выражены в равной степени. У 77,6% женщин перименопаузального периода отмечалось появление ноющей или сжимающей боли в области сердца. При проведении многоплоскостного ЭКГ-картирования и нагрузочной сцинтиграфии миокарда (ОФЭКТ) у 22,4% пациенток, преимущественно с легкой степенью КС, отсутствовали очаговые

нарушения перфузии миокарда. У 2/3 пациенток имели место менее выраженные признаки локальной гипоперфузии миокарда, выявляемые в покое и/или при нагрузке, скорее всего обусловленные наличием очаговых микроциркуляторных нарушений кровообращения в сердечной мышце вследствие дисгормональной кардиомиопатии или свидетельствующие о начальной стадии формирования ИБС (Х-синдрома). У 1/3 пациенток выявлялись очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ, которые соответствовали типичным сцинтиграфическим и ЭКГ-картографическим признакам ИБС (стресс-индуцированная ишемия, интрамуральные рубцовые изменения миокарда, площадь которых превышала 10–12% общей площади ЛЖ). В результате количественного анализа электрического поля сердца выделены наиболее информативные ЭКГ-картографические критерии экспресс-диагностики: нарушение реполяризации миокарда, выраженные очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ в виде увеличения нарушения длительности электрической негомогенности миокарда ( $t3\text{HrM} > 14$  мс), времени левожелудочкового эпикардального прорыва ( $> 59$  мс), амплитуды отрицательного экстремума картограммы в момент окончания деполяризации желудочков ( $-A_j < 0,08$  мВ). Аналогичные данные получены и в более ранних исследованиях [35]. В большинстве наблюдений сцинтиграфическая картина соответствовала признакам сформированной ИБС независимо от наличия или отсутствия типичных клинических проявлений заболевания. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру зафиксировано статистически значимое увеличение количества пациенток с частыми наджелудочковыми экстрасистолиями (НЖЭС) и желудочковыми экстрасистолиями (ЖЭС), депрессией сегмента ST по мере нарастания тяжести КС, что, вероятно, обусловлено дисфункцией вегетативной регуляции сердца, активацией симпатического и относительным снижением активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС). При этом посленагрузочная депрессия сегмента ST более 1 мм при проведении велоэргометрии (ВЭМ) или холтеровского мониторингирования ЭКГ отмечалась при выраженных очаговых нарушениях перфузии миокарда, преимущественно у женщин с тяжелым течением КС (третья группа). У 98 женщин раннего постменопаузального периода выделено шесть типов изменений перфузии миокарда (электрическое поле сердца, ЭПС), что позволило классифицировать их по виду и степени нарушения перфузии миокарда. При первом типе у 25% женщин с диффузным увеличением электрической активности передней или/и задней стенки ЛЖ, особенно выраженной у больных с сопутствующей артериальной гипертензией, отсутствовали какие-либо признаки очагового нарушения перфузии миокарда ЛЖ. При втором типе в 9% случаев выявлены локальные интрамуральные рубцовые изменения миокарда, при третьем типе в 12% случаев в покое зафиксированы локальные нарушения перфузии миокарда, которые значительно увеличивались после нагрузки. Это расценено как стресс-индуцированная ишемия миокарда на фоне выраженной хронической ишемии

Таблица 1. Гормональная характеристика женщин в ранней и поздней фазах менопаузального периода

Показатель	Ранняя фаза МП (n = 63)	Поздняя фаза МП (n = 63)	p
ФСГ, мМЕд/мл	11,8 (6,7; 19,38)	42,0 (20,9; 66,3)	< 0,001
Эстрадиол	189,0 (81,6)	74,4(23,5; 142,0)	< 0,001
ГСПГ, нмоль/л			< 0,001
Тестостерон общий, нмоль/л	0,93 (0,59; 1,25)	0,4979	< 0,001
ИСТ, %	1,45 (0,82; 2,35)	1,25 (0,70; 1,85)	< 0,001



или интрамуральных очагов фиброза. При четвертом типе у 7% обследованных наблюдались стресс-индуцированные нарушения перфузии миокарда при отсутствии в покое признаков хронической ишемии или очагового фиброза. При пятом типе у 46% обследованных пациенток область очагового нарушения перфузии миокарда выявлялась как в покое, так и после нагрузки, но общая площадь ишемии была менее 5% от площади ЛЖ и отсутствовали признаки стресс-индуцированной ишемии. Изменения ЭПС характеризовались локальным снижением электрической активности отдельных сегментов ЛЖ с сохранением в этих зонах жизнеспособного миокарда, что, как правило, сопровождалось локальным увеличением электрической активности миокарда ЛЖ при нагрузке. При шестом типе у 6% обследованных имело место расширение полости ЛЖ, а также диффузное снижение накопления радиофармпрепарата и диффузное снижение электрической активности по всему миокарду ЛЖ [35]. У 23% больных выявлены вероятные признаки ИБС, у 50% – признаки регионарного нарушения перфузии миокарда, которые не укладывались полностью в концепцию коронарогенных нарушений кровообращения, как при ИБС. Вероятно, это обусловлено локальным нарушением перфузии дисгормонального генеза или признаками начальной стадии формирования коронарной болезни сердца на транскапиллярном и микроциркуляторном уровнях.

У 78,6% женщин с КС очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ представляют электрофизиологический субстрат для возникновения нарушений сердечной деятельности, в том числе болевого синдрома в области сердца и аритмий в виде НЖЭС и ЖЭС. При классификации пациенток по степени тяжести сформировано две подгруппы. В первую подгруппу включены 27 женщин с признаками выраженных очаговых нарушений перфузии, соответствующими изменениям типов II (интрамуральные рубцы), III и IV (стресс-индуцированная ишемия), VI (выраженное диффузно-очаговое нарушение перфузии). Вторую подгруппу составили 22 пациентки с типом I (отсутствие очаговой гипоперфузии) и 49 женщин с типом V (умеренная очаговая гипоперфузия). При среднетяжелом и тяжелом течении КС с болевым и аритмогенным синдромом (вторая и третья группы) в 20–30% случаев выявлены частые НЖЭС, ЖЭС, неспецифическое снижение толерантности к физической нагрузке, а у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> наблюдалось достоверное увеличение индекса массы миокарда ЛЖ. При тяжелом течении КС (третья группа) достоверно увеличивались диастолические размеры ЛЖ (конечный диастолический размер, конечный диастолический объем) в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ. У женщин с легким течением (первая группа) наблюдались умеренная активация симпатического звена ВНС и компенсаторное увеличение маркеров парасимпатической активности. Это способствовало стабильному течению заболевания и отсутствию признаков электрической нестабильности сердца и снижения толерантности к физической нагрузке. У пациенток со среднетяжелым и тяжелым

течением на фоне более значительной активации симпатической активности, особенно у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствовало компенсаторное увеличение парасимпатической активности, в результате чего миокард в большей степени был подвержен влиянию метаболических и гормональных нарушений.

У 77,6% женщин перименопаузального периода выявлены очаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ с типичными признаками рубцовых изменений миокарда и/или стресс-индуцированной ишемии сердечной мышцы, площадь которых превышала 10–12% общей площади ЛЖ, что соответствовало типичным сцинтиграфическим и ЭКГ-картографическим признакам ИБС. У половины женщин с КС как до, так и после нагрузочного теста выявлены менее распространенные очаговые нарушения перфузии (менее 10% площади ЛЖ), вероятно свидетельствовавшие о наличии дисгормональной кардиомиопатии или начальной стадии формирующихся микроваскулярных расстройств коронарного кровообращения. Только у 23,2% пациенток с легкой степенью тяжести КС очаговые нарушения перфузии миокарда отсутствовали. Выраженность сцинтиграфических и ЭКГ-картографических признаков очаговой гипоперфузии миокарда у женщин в перименопаузальном периоде взаимосвязана с тяжестью КС, нарушениями вегетативной регуляции сердца и частотой возникновения НЖЭС и ЖЭС. Посленагрузочная депрессия сегмента БТ более 1 мм при выполнении ВЭМ или холтеровском мониторинге ЭКГ выявлена лишь у части обследованных с выраженными очаговыми нарушениями перфузии миокарда, преимущественно на фоне тяжелого течения КС (третья группа). Вместе с тем при верифицированной умеренной гипоперфузии сердечной мышцы эти методы исследования малоинформативны, хотя и отражают неспецифическое снижение толерантности к физической нагрузке у таких больных.

При оценке метаболических показателей у пациенток первой группы с КС показатели липидного спектра крови достоверно ниже по сравнению с таковыми во второй и третьей группах. Так, содержание ОХС у пациенток первой группы в среднем составило  $4,72 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), во второй и третьей –  $5,95 \pm 0,09$  ммоль/л, ХС ЛПНП в первой группе –  $2,23 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), во второй и третьей –  $3,51 \pm 0,08$  ммоль/л, триглицеридов –  $0,74 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и  $1,79 \pm 0,07$  ммоль/л соответственно. ХС ЛПВП был достоверно выше у пациенток первой группы по сравнению с пациентками второй и третьей групп ( $1,55 \pm 0,04$  против  $1,10 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). В третьей группе выявлен более высокий уровень мочевой кислоты –  $351,7 \pm 9,1$  мкмоль/л против  $289,0 \pm 9,8$  мкмоль/л во второй группе, ( $p < 0,001$ ) и С-реактивного белка (СРБ) –  $5,6 \pm 0,5$  против  $2,9 \pm 0,5$  мг/л в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). В третьей группе отмечалась корреляционная зависимость между уровнем СРБ и содержанием ОХС ( $r = 0,380$ ;  $p < 0,01$ ) и ХС ЛПВП ( $r = -0,330$ ;  $p < 0,01$ ). Следует отметить достоверно повышенный базальный и постпрандиальный уровень гликемии в третьей группе по сравнению с первой и вто-



рой группами ( $5,56 \pm 0,09$  и  $7,26 \pm 0,21$  против  $4,80 \pm 0,06$  и  $5,45 \pm 0,15$  ммоль/л соответственно;  $p < 0,001$ ). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR значительно превышал норму в третьей группе и достоверно отличался от показателей в первой и второй группах –  $4,87 \pm 0,43$  и  $2,19 \pm 0,28$  ( $p < 0,001$ ). Уровень ГСПГ в третьей группе был достоверно ниже, чем в первой и второй группах:  $52,5 \pm 3,8$  против  $94,6 \pm 8,3$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Таким образом, оценка гормонального и метаболического статуса у женщин с КС без МС и у женщин с КС и МС выявила наличие существенных различий между изучаемыми показателями, играющих важную роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений и отражающихся на тяжести течения КС.

Протокол лечения включал назначение инфузионной терапии экзогенным ФК (натриевая соль ФК – Неотон) по 2 г/сут в течение 15 дней (табл. 2). Как видим,

**Таблица 2. Влияние Неотона на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациенток с климактерическим сердечно-сосудистым синдромом в зависимости от типа перфузионных нарушений (n = 68), Ме [25%; 75%]**

Показатель	Контрольная группа без КС	Тип перфузионных нарушений			
		I	II	III–IV	V–VI
Диеновые конъюгаты, $\Delta D_{233}/\text{мг}\cdot\text{мл}$	0,62 [0,51; 0,66]	До лечения После лечения	1,54 <sup>1</sup> [1,08; 2,12]	1,63 <sup>1</sup> [1,46; 2,16]	0,86 <sup>2</sup> [1,64; 2,12]
Шиффовые основания, у.е.	0,99 [0,49; 1,12]	До лечения После лечения	2,54 <sup>1</sup> [2,12; 2,98]	2,76 <sup>1</sup> [2,12; 3,18]	1,22 <sup>2,3</sup> [0,86; 1,64]
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1,24 [1,08; 1,46]	До лечения После лечения	2,14 <sup>1</sup> [1,26; 3,04]	2,58 <sup>1</sup> [1,46; 3,24]	1,66 <sup>2,3</sup> [1,24; 2,02]
Гидроперекиси, нмоль/мг	0,54 [0,28; 0,76]	До лечения После лечения	0,98 <sup>1</sup> [0,58; 1,32]	1,02 <sup>1</sup> (0,58; 1,28)	0,68 <sup>2</sup> (0,42; 0,88)
Каталаза плазмы, нмоль/мл	97,9 [77; 112,4]	До лечения После лечения	84,6 [66,4; 90,2]	77,2 <sup>1</sup> [53,4; 91,8]	92,8 <sup>2</sup> [81,2; 104,2]
Супероксиддисмутаза, у.е.	1605 [1268; 1887]	До лечения После лечения	1156 <sup>1</sup> [904; 1315]	1062 <sup>1</sup> [886; 1272]	1566 <sup>2</sup> [1264; 1856]
Термостабильная фракция каталазы, %	39,9 [37,8; 41,2]	До лечения После лечения	32,6 <sup>1</sup> [29,8; 36,2]	31,5 <sup>1</sup> [29,3; 34,2]	37,8 <sup>2,3</sup> [34,4; 40,8]
Церулоплазмин, мг/100-мл	31,8 [30,2; 36,5]	До лечения После лечения	3,16 [2,98; 3,86]	37,2 <sup>1</sup> [35,0; 38,6]	35,2 <sup>1</sup> [33,4; 37,2]
K, у.е.	1,12 (0,90; 1,32)	До лечения После лечения	46,0 <sup>1</sup> [41,8; 50,8]	1,52 <sup>1</sup> [1,28; 1,88]	1,24 <sup>2,3</sup> [0,98; 1,44]
		До лечения После лечения	52,8 <sup>1</sup> [46,8; 62,2]	1,51 <sup>1</sup> [1,23; 1,91]	1,40 <sup>1</sup> [1,16; 1,72]

<sup>1</sup>  $p < 0,05$  – достоверность различий по отношению к норме.

<sup>2</sup>  $p < 0,05$  – достоверность различий относительно предыдущего этапа (метод Манна – Уитни).

<sup>3</sup>  $p < 0,05$  – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

при климактерическом сердечно-сосудистом синдроме исходно нарушен баланс прооксидантно-антиоксидантной системы. На фоне терапии Неотоном во всех группах наблюдалась тенденция к нормализации: активность супероксиддисмутазы (СОД) увеличилась в среднем на 47,5% ( $p < 0,05$ ) и приблизилась к нормальным значениям, уровень церулоплазмينا снилился на 5,4% ( $p > 0,05$ ), концентрация диеновых конъюгатов – на 51,3% ( $p < 0,05$ ), шиффовых оснований – на 44,2% ( $p < 0,05$ ). Активность малонового диальдегида снизилась на 28,4% ( $p < 0,05$ ), концентрация гидроперекисей – на 28,9% ( $p < 0,05$ ). Уровень каталазы увеличился на 24,8% ( $p < 0,05$ ), термостабильной фракции – на 19,5% ( $p < 0,05$ ). Нормализация нарушенного соотношения прооксидантно-антиоксидантной системы на фоне введения Неотона в течение 15 дней сопровождалась снижением интенсивности окислительного стресса на 18,4% ( $p < 0,05$ ) во второй и на 7,3% в третьей группе ( $p > 0,05$ ), что способствовало улучшению перфузии миокарда.

Активизация окислительных процессов на фоне нарушения барьерных функций клеточных мембран, напряжения регуляторных систем и усиления ишемических повреждений становится причиной некоронарного адренергического повреждения неишемизированных отделов миокарда. Зафиксировано влияние окислительного стресса на гемореологические показатели. При неосложненном течении КС в первой группе показатели вязкости не отличались от нормальных значений. Имел место умеренно выраженный гиперреологический синдром: во второй группе вязкость крови возросла на 18,9%, в третьей – на 20% ( $p < 0,05$ ). Увеличение предела текучести и агрегации эритроцитов была более выраженной в третьей группе при четвертом, пятом и шестом типах перфузионных нарушений у пациенток с климатическими проявлениями дисгормональной кардиомиопатии и ИБС.

На фоне терапии Неотоном наблюдалось снижение вязкости крови на 6,2% ( $p < 0,05$ ) во второй группе и на 5,1% ( $p > 0,05$ ) – в третьей, уровня фибриногена – на 15,6% ( $p < 0,05$ ) и 14,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Установлены достоверные корреляционные связи между пределом текучести и СОД ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), активностью термостабильной фракции каталазы ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), агрегацией эритроцитов и показателем термостабильной фракции каталазы ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

На фоне применения Неотона зарегистрировано улучшение сократительной способности миокарда (табл. 3). При сопоставлении ударного объема сердца с величиной предела текучести, агрегации эритроцитов отмечалась высокая обратная корреляционная связь ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Наличие гипервязкости затрудняет коронарный кровоток, приводя к снижению перфузии и сократительной способности миокарда. Развивающиеся трансапиллярные микроциркуляторные нарушения на фоне дисгормональной ангиопатии сопровождаются неоднородностью ишемии миокарда у пациенток в период МП, тем самым отражая состояние апоптоза и тяжесть поражения сердечной мышцы на этапах климактерии.





Таким образом, полученные результаты оценки состояния ССС в зависимости от тяжести КС обосновывают целесообразность проведения ранней митохондриальной терапии у женщин в периоде МП, что оказывает наиболее значимый клинический эффект в виде восстановления перфузии и сократительной способности миокарда.

### Заключение

Период МП, наряду с изменением продукции половых гормонов, нарушением менструального цикла и возникновением климактерических симптомов, ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых нарушений. Основные трудности при верификации КС в перименопаузе связаны со значительной вариабельностью клинических проявлений, иногда с бессимптомным течением заболевания, а также с большим количеством ложноположительных диагностических тестов. Представленные данные указывают на необходимость комплексного изучения функционально-морфологического и гемодинамического состояния ССС у женщин с КС. Поскольку у женщин в перименопаузе преобладают нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, обращает на себя внимание неспецифичность состояния ССС. При анализе данных холтеровского мониторинга ЭКГ, ЭКГ-картирования, ЭхоКГ и сцинтиграфии миокарда и ВНС выявлены признаки определенной разбалансировки вегетативного контроля над функцией ССС и преобладание симпатических влияний на сердечный ритм у пациенток с различной тяжестью течения КС. Это может иметь прямое отношение к возникновению клинических проявлений. Выделен ряд типов изменений ЭПС. При выполнении нагрузочной ОФЭКТ и многополюсного ЭКГ-картирования сердца у женщин перименопаузального периода зафиксированы очаговые нарушения перфузии миокарда, типичные признаки рубцовых изменений миокарда или стресс-индуцированной ишемии сердечной мышцы ЛЖ, что соответствует признакам ИБС. У половины женщин с КС как до, так и после нагрузочного теста обнаружены менее распространенные очаговые нарушения перфузии – менее 10% площади ЛЖ, что, скорее всего, указывает на наличие у пациенток дисгормональной кардиомиопатии или начальной стадии формирующихся микроваскулярных расстройств коронарного кровообращения. Нарушения вегетативной регуляции сердца сопровождаются частым возникновением НЖЭС и ЖЭС с выраженными очаговыми нарушениями перфузии миокарда, преимущественно на фоне тяжелого течения КС [35]. Развитие КС сопровождается окислительным дистрессом, нарушением липидного обмена, дислипидемией, изменением реологических свойств крови и микроциркуляции [32–34]. Нарастание концентраций вторичных продуктов ПОЛ и интенсивности окислительного стресса служит прогностически неблагоприятным признаком для развития дисгормональных и ишемических сердечно-сосудистых нарушений и коррелирует с тяжестью течения

Таблица 3. Влияние Неотона на показатели гемодинамики и сократительную функцию миокарда (n = 68), Me [25%; 75%]

Показатель	Подгруппы КС (n = 36)	Группа	
		вторая	третья
ДАД, мм рт. ст.	До лечения	58,8 [52,4; 66,6]	54,4 [50,6; 60,2]
	После лечения	60,7 [55,7; 69,1]	56,4 [51,4; 61,0]
САД, мм рт. ст.	До лечения	84,2 [76,4; 89,6]	74,8 [68,8; 82,2]
	После лечения	88,4 [79,2; 96,8]	76,4 [69,8; 84,2]
КСО, мл	До лечения	64,2 [49,8; 74,4]	60,7 [47,4; 69,8]
	После лечения	68,4 [52,1; 78,8]	64,3 [49,6; 78,2]
КДО, мл	До лечения	138,8 [122,6; 156,8]	130,3 [98,5; 166,9]
	После лечения	144,8 [132,2; 164,8]	137,4 [106,2; 171,8]
УО, мл	До лечения	74,6 [60,8; 84,2]	69,6 [56,8; 84,4]
	После лечения	76,4 [59,6; 84,0]	73,1 [58,4; 86,2]
МО, л/мин	До лечения	5,6 [5,1; 5,9]	4,9 [4,4; 5,4]
	После лечения	5,8 [5,2; 6,1]	5,1 [4,5; 5,6]
СИ, л/мин/м	До лечения	2,8 [2,6; 3,0]	2,58 [2,36; 2,88]
	После лечения	2,9 [2,6; 3,2]	2,68 [2,38; 2,9]
ЧСС, уд/мин	До лечения	75,1 [68,6; 81,2]	70,4 [66,4; 77,6]
	После лечения	74,6 [68,4; 80,6]	69,8 [64,6; 76,9]
ФВ, %	До лечения	63,7 [50,4; 56,8]	53,4 [50,6; 56,4]
	После лечения	66,8 [49,8; 55,8]	56,2 [50,2; 56,2]

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление. САД – систолическое артериальное давление. КСО – конечный систолический объем. КДО – конечный диастолический объем. УО – ударный объем. МО – минутный объем. СИ – сердечный индекс. ЧСС – частота сердечных сокращений. ФВ – фракция выброса.

КС. Метаболические и гормональные нарушения, характеризующиеся гипергликемией, дислипидемией, окислительным дистрессом и активацией процессов ПОЛ, угнетением антиоксидантной системы, оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны вследствие изменения агрегационных и вязкостных показателей крови [32, 33].

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в протокол комплексной симптоматической, психотропной [36], гиполипидемической терапии пациенток с климактерическим сердечно-сосудистым синдромом, отягощенным кардиологическим анамнезом по ИБС, нарушениями ритма и проводимости, дисгормональной кардиопатией, хронической сердечной недостаточностью, необходимо включать таргетные адъювантные митохондриальные метаболические кардиопротекторы. Представителем данной группы препаратов является ФК (Неотон), который благодаря механизму действия и фармакокинетическим свойствам корректирует митохондриальную дисфункцию [29] и облегчает клиническое течение КС. Окончательная верификация диагноза требует комплексной оценки как гормонального, метаболического статуса, так и функционального состояния миокарда, включая проведение нагрузочной сцинтиграфии миокарда. ☺

**Конфликт интересов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.



## Литература

1. Carson-Jurica M.A., Schander W.T., QMalley B.W. Steroid receptor family structure and functions. *Endocr.Rev.* 1990; 11 (2): 201–220.
2. Gottlieb S., Harpaz D., Shotan A., et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: a prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2484–2490.
3. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. РМЖ. Избранные лекции для семейных врачей. 2011; 19 (2): 79.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (19): 2375–2414.
5. Peterson S., Peto V., Rayner M. et al. *European cardiovascular disease statistics, 2nd edn.* London British Heart Foundation, 2005.
6. Глезер М.Г. Женское здоровье. *Consilium Provisorum.* 2003; 4 (1).
7. Гуревич М.А., Архипова Е.Н. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин. *Consilium Medicum.* 2009; 11 (6): 13–18.
8. Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания. Учебное пособие для врачей. Челябинск: УГМФДО, 2005; 75.
9. Волков В.И., Строна В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца. *Здоровье Украины.* 2007; 12 (1): 33–35.
10. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (3): 321–333.
11. Astma F., Bartelink M.L.E.L., Globbee D.E., et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease a metaanalysis. *Menopause.* 2006; 13 (2): 265–279.
12. Bugiardini R., Bairey Merz N.C. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293 (4): 7477–7484.
13. Руководство по климактерии / под ред. В.И. Кулаковой, В.П. Сметник. М., 2001.
14. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021; 33.
15. Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (1): 359–404.
16. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A., et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (24): 2257–2266.
17. Tepper P.G., Randolph J.F.Jr., McConnell D.S., et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (8): 2872–2880.
18. Van Rooijen M., Hansson L.O., Frostegård J., et al. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (1): 77–82.
19. Кириченко А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе (проблемы и пути их решения). *Фарматека.* 2009; 1: 7.
20. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Гендерные аспекты артериальной гипертензии. *Справочник поликлинического врача.* 2007; 5 (3).
21. Barbukhatti K., Belash S., Boldyrev S. Coronary artery bypass graft surgery in patient with acute coronary syndrome: 5 years experience. *Int. Card. Vasc. Thorac. Surg.* 2009; 8 (suppl): S33.
22. Fretts A.M., Jensen P.N., Hoofnagle A., et al. Plasma ceramide species are associated with diabetes risk in participants of the strong heart study. *J. Nutr.* 2020; 150 (5): 1214–1222.
23. Mielke M.M., Haughey N.J., Bandaru V.V.R., et al. Plasma ceramides are altered in mild cognitive impairment and predict cognitive decline and hippocampal volume loss. *Alzheimers Dement.* 2010; 6 (5): 378–385.
24. Haus J.M., Kashyap S.R., Kasumov T., et al. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes.* 2009; 58 (2): 337–343.
25. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (25): 1967–1976.
26. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. Изд. 2-е, доп. М., 2011; 60–69.
27. Im S.-S., Park H.Y., Shon J.C., et al. Plasma sphingomyelins increase in pre-diabetic Korean men with abdominal obesity. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213285.
28. Bochkov V., Gesslbauer B., Mauerhofer C., et al. Pleiotropic effects of oxidized phospholipids. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 111: 6–24.
29. Ойноткинова О.Ш., Мацкеплишвили С.Т., Масленникова О.М., Ершов А.А. Комплексные подходы к коррекции сердечно-сосудистых показателей и митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме методом гипо-гипероксических тренировок. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (26): 14–23.



30. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Therapy*. 2012; 29 (2): 99–123.
31. Tokarska-Schlattner M., Epan R.F., Meiler F., et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43178.
32. Ойноткинова О.Ш., Никулин А.И., Белякин С.А., Шкловский Б.Л. Значение гемореологических и транскапиллярных нарушений при остром коронарном синдроме. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009; 2 (26): 16–22.
33. Шкловский Б.Л., Хухрев А.Л., Ойноткинова О.Ш. Динамика показателей перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы до и на этапах аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Военно-медицинский журнал*. 2011; 4: 73–74.
34. Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А. Влияние инфузии реамберина на динамику окислительного стресса и реологические показатели крови при остром инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операции чрескожной транслюминальной ангиопластики. *FOCUS. Эндокринология*. 2021; 2 (2): 31–37.
35. Глазунова С.И. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы, нарушений вегетативной регуляции и электрической активности миокарда левого желудочка у женщин с климактерическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
36. Ойноткинова О.Ш., Спасский А.А., Баранов А.П. и др. Психотропная и антиоксидантная терапия в реабилитации кардиохирургических больных. *Архив внутренней медицины*. 2013; 2 (10): 65–70.

### Assessment of the Health Status of Postmenopausal Women with Cardiovascular and Hormonal-Metabolic Risks and Methods of Cardioprotective Correction

O.Sh. Oynotkinova<sup>1,2,3</sup>, S.T. Matskeplishvili<sup>4</sup>, O.M. Maslennikova<sup>3</sup>, V.I. Komedina<sup>5</sup>, A.A. Ershov<sup>3</sup>, S.I. Glazunova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow

<sup>2</sup> Russian State Social University

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs

<sup>4</sup> Medical Scientific and Educational Center of M. V. Lomonosov Moscow State University

<sup>5</sup> LLC 'Polyclinic.ru on the Road'

<sup>6</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Olga Sh. Oynotkinova, olga-oynotkinova@yandex.ru

*An increase in the number of patients with menopausal syndrome (MS) and cardiovascular disorders in the form of early development of coronary heart disease, rhythm and conduction disorders, dishormonal cardiopathy requires a cautious attitude and early detection of risk markers, targeted correction.*

**Purpose** to study the features of changes in the functional state of the cardiovascular system depending on the severity of hormonal and metabolic disorders in women at the stages of the menopausal period (MP) and to develop a protocol for targeted adjuvant therapy.

**Material and methods.** The open-stage clinical trial of the 'series of cases' type included 133 women aged 45 to 55 years (average age 49.0 ± 3.2 years) in the perimenopausal period who went to a cardiologist with complaints of pain in the heart area both typical for angina pectoris and atypical, tachycardia, fluctuations in blood pressure. anamnesis collection, physical examination, assessment of hormonal and metabolic status, hemorheological state of blood, processes of peroxidation, antioxidant protection, state of myocardial contractility by ECG mapping, ECG monitoring by Holter, EchoKG and to assess myocardial perfusion – scintigraphy with stress tests, screening of probable menopausal syndrome was carried out using the questionnaire MENQOL (the Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire) is the quality of life associated with menopause.

**Results.** Depending on the severity of MS, the patients were divided into 3 groups using a neurovegetative block assessment scale. There are 3 groups allocated: with a mild degree of MS severity, with an average degree of MS severity, in the 3rd group there were 28 women with severe MS. In 30 (48.4%) women in the early phase of MP, menopausal syndrome of mild severity was more often diagnosed, with a lower frequency of COP in 22 (35.5%) and severe in 10 (16.1%), respectively. In the late phase of MP, severe MS was more often diagnosed in 29 (46%) women, manifestations of moderate and mild severity occurred with the same frequency in 17 (27%) (p = 0.009). 6 types of changes in myocardial perfusion were identified, which were regarded as manifestations of early coronary artery disease or dishormonal cardiomyopathy due to hormonal and metabolic dysfunction, hemorheological and microcirculatory disorders. Comprehensive symptomatic therapy including targeted adjuvant drug phosphocreatin (neotone) It has a positive effect on the mitochondrial apparatus through peroxidation processes, the antioxidant system and microcirculation, improves myocardial perfusion and myocardial contractility.

**Conclusion.** Patients in MP require early screening of menopausal syndrome, dishormonal, metabolic, and cardiovascular risk factors and timely correction.

**Keywords:** cardiovascular risks, ischemic heart disease, dishormonal cardiomyopathy, heart failure, metabolic syndrome, menopausal period, menopausal syndrome, dyslipidemia, mitochondrial therapy, creatine phosphate, Neoton





<sup>1</sup> Федеральный  
исследовательский  
центр питания  
и биотехнологии

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Особенности параметров нутриметаболометрии у пациентов с атерогенной гиперлиппротеинемией

С.А. Дербенева<sup>1</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>2</sup>, А.В. Стародубова<sup>1</sup>, А.В. Погожева<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Дербенева С.А., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., Погожева А.В. Особенности параметров нутриметаболометрии у пациентов с атерогенной гиперлиппротеинемией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-34-40

**Цель** – изучить особенности энергетического обмена (ЭО) и фактического питания у пациентов с атерогенной гиперлиппротеинемией (ГЛП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 956 пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения и на основании рассчитанного для каждого пациента целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности пациентов разделили на четыре группы в зависимости от типа ГЛП: нормолиппротеинемия, ГЛП типа IIA, ГЛП типа IIB и ГЛП типа IV. Проведен сравнительный анализ результатов исследования фактического питания (методом частотного анализа), параметров ЭО и обмена макронутриентов (методом непрямой респираторной калориметрии).

**Результаты.** Наиболее значимые изменения параметров ЭО отмечались в группах ГЛП типа IIA и ГЛП типа IV. В частности, у пациентов с ГЛП типа IIA выявлены статистически значимо меньшая величина энерготрат покоя, высокая величина скорости окисления углеводов, меньшая величина скорости окисления жиров, доминирование окисления углеводов по сравнению с окислением других макронутриентов. У пациентов с ГЛП типа IV зафиксирована высокая активность энергетических процессов, большая скорость окисления, равный вклад окисления макронутриентов в ЭО. Зафиксированы также статистически значимые различия между группами по среднесуточной калорийности рациона питания ( $p = 0,0193$ ), среднесуточному потреблению белка ( $p = 0,0099$ ), углеводов ( $p = 0,0101$ ), холестерина ( $p < 0,0001$ ), монодисахаров ( $p = 0,0202$ ) и добавленного сахара ( $p = 0,0066$ ). Все перечисленные показатели фактического питания существенно доминировали в группе ГЛП типа IV. Установлено значительное отклонение в нормативах потребления макронутриентов у пациентов всех четырех групп. Это прежде всего касается существенного превышения норматива потребления жиров и выраженного дефицита потребления общего количества углеводов. В большей степени такая негативная тенденция наблюдалась в группе ГЛП типа IIA. Среднесуточное процентное содержание жира в рационе питания пациентов указанной группы составило 45% (при норме не более 30% от калорийности суточного рациона), углеводов – 38,8% (при норме 56–58%).

**Заключение.** Выявлены характерные особенности ЭО и фактического питания у пациентов с атерогенной ГЛП. Это необходимо учитывать при выборе не только тактики диетотерапии, но и общего алгоритма лечения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** гиперлиппротеинемия, диетотерапия, основной обмен, фактическое питание, липидный обмен



## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин заболеваемости и смерти в мире. Как известно, наиболее важным модифицируемым фактором риска ССЗ является гиперлипидемия (ГЛП).

В настоящее время стандартом фармакотерапии гиперхолестеринемии остаются статины, использование которых позволило значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Кроме того, благодаря достижениям в области липидмодифицирующей терапии, а именно разработке и внедрению ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/сексина типа 9, удалось снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гиперхолестеринемией. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии ГЛП, остается риск развития повторных сердечно-сосудистых событий. К тому же в ряде случаев эффективная терапия ГЛП отсутствует [1, 2].

Доказана роль питания в отношении риска развития ССЗ и в профилактике данной патологии [3–5]. Негативное влияние алиментарного фактора на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) реализуется посредством повышения в сыворотке крови концентраций общего холестерина (ХС), триглицеридов и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В связи с этим основной целью лечения и профилактики ССЗ является коррекция нарушений липидного обмена, в том числе с помощью диетотерапии [6, 7]. Существует несколько целей диетотерапии ГЛП:

- ✓ оптимизация лечения в отсутствие статинографии;
- ✓ коррекция уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови при непереносимости статинов;
- ✓ снижение риска, связанного с изменением липидограммы без учета содержания ХС ЛПНП, и риска, не опосредованного нарушением липидного обмена;
- ✓ повышение качества жизни пациентов с постоянным высоким риском ССЗ [8–11].

Тактика персонализированной диетотерапии больных ССЗ должна быть основана на оценке пищевого статуса (ПС) в зависимости от типа атерогенной ГЛП – ПА, ПБ или IV. В настоящее время исследование ПС пациентов с различными нарушениями липидного обмена базируется на многоуровневом методическом подходе, включающем клиническое обследование, оценку фактического питания, антропометрических параметров, композиционного состава тела, показателей метаболического статуса, определение биомаркеров пищевого и метаболического статусов. В то же время комплексные исследования ПС пациентов с разными типами атерогенной дислипидемии не проводились. При этом владение информацией об особенностях ПС при разном типе нарушения липидного обмена позволяет лучше понять суть патологических изменений в организме. Разработка способов направленной коррекции определенного типа ГЛП поможет повысить эффективность лечебных мероприятий и приверженность им, качество и продолжительность жизни пациентов с ГЛП и на-

личием атеросклеротических бляшек (АСБ), снизить экономическое бремя лечения и реабилитации.

*Цель* – изучить особенности энергетического обмена (ЭО) и фактического питания у пациентов с атерогенной ГЛП.

## Материал и методы

В исследование, проведенное в Федеральном исследовательском центре (ФИЦ) питания и биотехнологии, было включено 956 пациентов с ССЗ – 653 (68,3%) мужчины и 303 (31,7%) женщины в возрасте  $55,5 \pm 11,6$  года.

В соответствии с программой GCP проведение всех исследований одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Каждый участник исследования дал информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- заболевания ССС: ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия;
- возраст 18–80 лет;
- отсутствие критериев невключения в исследование;
- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- болезни накопления и другие наследственные метаболические заболевания;
- сахарный диабет (СД) 1-го типа или 2-го типа в стадии декомпенсации;
- наследственные гиперлипидемии;
- наследственные коагулопатии;
- врожденные пороки сердца и сосудов;
- кардиомиопатии, опухоли сердца;
- первичная легочная гипертензия;
- перенесенные воспалительные заболевания сердца;
- острый инфаркт миокарда и/или острое нарушение мозгового кровообращения менее трех месяцев назад;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

*Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование*

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Артериальная гипертензия	787 (82,4)
Атеросклероз	279 (29,2)
Ишемическая болезнь сердца	389 (40,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	32 (3,3)
Нарушения ритма и проводимости сердца	197 (20,6)
Ожирение	832 (87)
Апноэ/гипопноэ сна	97 (10,1)
Нарушение углеводного обмена	238 (24,9)
Заболевания щитовидной железы	99 (10,4)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	446 (46,7)
Заболевания опорно-двигательной системы	543 (57,2)
Заболевания нервной системы	185 (19,4)
Дисциркуляторная энцефалопатия	67 (7,1)



Всем пациентам выполнено клинико-инструментальное обследование. Проанализирована липидограмма крови, определены основные факторы риска ССЗ, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE2, исключен/верифицирован субклинически и клинически значимый атеросклероз (по данным инструментальных методов обследования), установлена категория риска ССО.

На основании результатов липидограммы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (Fredrickson, 1976), все обследованные пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от типа ГЛП. Первую группу составили 482 пациента (средний возраст –  $57,1 \pm 10,7$  года) с ГЛП типа IIА, вторую – 346 человек ( $56,2 \pm 10,7$  года) с ГЛП типа IIБ, третью – 49 больных ( $47,9 \pm 13,6$  года) с ГЛП типа IV, четвертую – 79 пациентов ( $46,9 \pm 13,3$  года) с нормолипидемией (НЛП).

К основным критериям диагностики ГЛП относятся повышенный уровень в сыворотке крови общего ХС, триглицеридов выше оптимальных значений и ХС ЛПНП выше индивидуальных целевых параметров, рассчитанных в соответствии со стратификацией категории риска ССО у каждого пациента.

Пациенты с документированным ССЗ, СД 2-го типа, очень высокими уровнями отдельных факторов риска или хронической болезнью почек были отнесены к категории очень высокого или высокого риска ССЗ. В отношении таких лиц оценка риска по шкале SCORE не проводится. Для практически здоровых лиц используется система оценки риска по шкале SCORE2.

Распределение пациентов по группам представлено в табл. 2.

Обследование пациентов проводилось в отделении сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с использованием клинических, функциональных, расчетных и статистических методов.

Исследование клинического статуса включало опрос пациентов с анализом их жалоб, анамнеза заболевания и факторов риска ССЗ, клинический осмотр, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, инструментальное обследование функциональной активности ССС и выраженности АСБ (электрокардиограмма (ЭКГ), ЭхоКГ, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ультразвуковое исследование магистральных

артерий головы и брахиоцефальных сосудов, исследование общего периферического сопротивления сосудов).

Суммарный сердечно-сосудистый риск в течение десяти лет оценивали по шкале SCORE2, рекомендованной Европейским обществом кардиологов в 2016 г. для стран с большой распространенностью очень высокого риска ССЗ и включенной в Национальные рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена с целью лечения и профилактики атеросклероза [2, 8, 9].

Клинико-инструментальная диагностика ПС включала оценку фактического питания и физической активности в домашних условиях и исследование ЭО методом непрямой респираторной калориметрии с использованием метабологафа CORTEX Biophysik MetaMax® 3В portable CPX system (CORTEX, Германия) с программным обеспечением CORTEX Biophysik MetaSoft® CPX testing software (CORTEX, Германия). Определяли показатели, характеризующие индивидуальные особенности метаболизма основных пищевых веществ и энергии:

- ЭП – скорость энерготрат в покое, ккал/сут;
- ЭП/МТ – удельная скорость метаболизма, ккал/сут на 1 кг массы тела;
- СОБ – скорость окисления белка (по скорости экскреции мочевины), г/сут;
- СОЖ – скорость окисления жира, г/сут;
- СОУ – скорость окисления углеводов, г/сут;
- СОБ/МТ – удельная скорость окисления белка, г/сут на 1 кг массы тела;
- СОЖ/МТ – удельная скорость окисления жира, г/сут на 1 кг массы тела;
- СОУ/МТ – удельная скорость окисления углеводов, г/сут на 1 кг массы тела.

Особенности фактического питания больных в домашних условиях оценивали частотным методом с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», разработанной ФГБУ «НИИ питания» РАНХ [10]. Анализировали энергетическую ценность рациона, уровень потребления макронутриентов, содержание ХС, насыщенных жирных кислот (НЖК), мононенасыщенных жирных кислот (ПНЖК) классов омега-3 и омега-6, добавленного сахара и крахмала, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась общепринятым методом 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 представлялись 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 величине ошибки достоверности  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от типа ГЛП

Тип ГЛП	Количество пациентов, абс. (%)
IIА	482 (50,4)
IIБ	346 (36,2)
IV	49 (5,1)
НЛП	79 (8,3)





## Результаты

Результаты исследования ЭО показали статистически значимые различия по многим изучаемым параметрам между исследуемыми группами (табл. 3). Наиболее значимые изменения параметров ЭО зафиксированы у пациентов с ГЛП типов IIА и IV. Так, у пациентов с ГЛП типа IIА выявлены статистически значимо меньшая величина энерготрат покоя (ЭП, ЭП/МТ), меньшая скорость окисления жиров (СОЖ, СОЖ/МТ), большая скорость окисления углеводов (СОУ, СОУ/МТ), то есть доминирование окисления углеводов по сравнению с окислением других макронутриентов.

У пациентов с ГЛП типа IV отмечалась высокая активность энергетических процессов, проявляющаяся большей, чем в других группах, величиной ЭП и ЭП/МТ, большей скоростью окисления макронутриентов (СОУ и СОУ/МТ, СОЖ и СОЖ/МТ, СОБ и СОБ/МТ), равным вкладом окисления макронутриентов в ЭО.

В результате множественных попарных сравнений (табл. 4) между пациентами с ГЛП типа IIА и пациентами с ГЛП типа IV выявлена статистически значимая разница в ЭП и ЭП/МТ ( $p = 0,002$  и  $p = 0,006$  соответственно), СОЖ и СОЖ/МТ ( $p = 0,001$  и  $p = 0,002$ ), СОБ ( $p = 0,012$ ).

Результаты исследования особенностей фактического питания выявили статистически значимые различия между исследуемыми группами по калорийности рациона ( $p = 0,019$ ), потреблению белка ( $p = 0,009$ ), углеводов ( $p = 0,010$ ), моно- и дисахаридов ( $p = 0,020$ ) и добавленного сахара ( $p = 0,006$ ), уровням ХС ( $p < 0,0001$ ) с максимальными значениями в группе с ГЛП типа IV (табл. 5).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении уровня среднесуточного потребления некоторых витаминов и минеральных веществ: натрия ( $p < 0,0001$ ), фосфора ( $p = 0,022$ ), ниацина ( $p = 0,0007$ ), витаминов В<sub>1</sub> ( $p = 0,0007$ ), В<sub>2</sub> ( $p = 0,004$ ) и В<sub>12</sub> ( $p = 0,024$ ).

Попарные сравнения между группами по параметрам фактического питания также продемонстрировали множественные статистически значимые различия в уровне потребления макро- и микронутриентов (табл. 6).

Особенно много различий зафиксировано между группой ГЛП типа IV и другими группами. В частности, среднесуточное потребление белка у пациентов с ГЛП типа IIА составило  $107,3 \pm 61,1$  г, что на 29% выше, чем у пациентов с ГЛП типа IV ( $138,7 \pm 53,5$  г;  $p = 0,014$ ); потребление ХС –  $362,1 \pm 307$  против  $799,7 \pm 707$  г/сут ( $p < 0,0001$ ), добавленного сахара и пищевых волокон –  $61,2 \pm 28,5$  против  $152,4 \pm 36,5$  г/сут ( $p = 0,030$ ) и  $15,5 \pm 15,3$  против  $23,9 \pm 14,7$  г/сут ( $p = 0,011$ ) соответственно.

У пациентов с ГЛП типа IIБ в отличие от пациентов с ГЛП типа IV отмечалось статистически значимо меньшее количество потребления ХС – на 52%, ( $381,2 \pm 256$  против  $799,7 \pm 707$  г/сут;  $p = 0,0007$ ), пищевых волокон – на 39% ( $14,6 \pm 11,5$  против  $23,9 \pm 14,7$  г/сут;  $p = 0,013$ ).

У пациентов без нарушения липидного обмена (с НЛП) по сравнению с пациентами с ГЛП типа IV также зафиксировано статистически значимо меньшее коли-

Таблица 3. Сравнение групп по параметрам энергетического обмена (M ± SD)

Показатель	НЛП (n = 79)	ГЛП IIА (n = 482)	ГЛП IIБ (n = 346)	ГЛП IV (n = 49)
ЭП, ккал/сут	1977,2 ± 499,0	1760,8 ± 498,8	1873,8 ± 487,0	2126,5 ± 570,2
ЭП/МТ, ккал/сут/кг	16,0 ± 0,46	15,4 ± 0,22	15,9 ± 0,30	16,8 ± 0,46
СОУ, г/сут	137,9 ± 102,8	157,5 ± 112,2	152,1 ± 118,1	157,8 ± 161,7
СОУ/МТ, г/сут/кг	1,15 ± 0,15	1,48 ± 0,07	1,21 ± 0,10	1,49 ± 0,17
СОЖ, г/сут	129,9 ± 60,2	102,8 ± 63,4	113,5 ± 58,7	152,9 ± 74,4
СОЖ/МТ, г/сут/кг	1,05 ± 0,07	0,92 ± 0,03	1,10 ± 0,06	1,30 ± 0,11
СОБ, г/сут	69,7 ± 21,9	67,5 ± 23,6	68,5 ± 23,1	80,1 ± 22,1
СОБ/МТ, г/сут/кг	0,58 ± 0,03	0,60 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,64 ± 0,02

Таблица 4. Множественные попарные сравнения между группами по параметрам энергетического обмена (p)

Показатель	ГЛП IIА – ГЛП IIБ	ГЛП IIА – ГЛП IV	ГЛП IIА – НЛП	ГЛП IIБ – ГЛП IV	ГЛП IIБ – НЛП	ГЛП IV – НЛП
ЭП, ккал/сут	0,132	0,002	0,067	0,175	0,740	0,840
ЭП/МТ, ккал/сут/кг	0,150	0,006	0,133	0,066	0,638	0,242
СОУ, г/сут	0,951	0,761	0,831	0,926	0,961	0,100
СОУ/МТ, г/сут/кг	0,072	0,799	0,048	0,213	0,444	0,123
СОЖ, г/сут	0,360	0,001	0,112	0,042	0,669	0,632
СОЖ/МТ, г/сут/кг	0,569	0,002	0,074	0,010	0,221	0,167
СОБ, г/сут	0,975	0,012	0,897	0,040	0,975	0,283
СОБ/МТ, г/сут/кг	0,454	0,088	0,551	0,053	0,832	0,070

Таблица 5. Сравнение групп по показателям фактического питания (M ± SD)

Показатель	ГЛП IIА (n = 482)	ГЛП IIБ (n = 346)	ГЛП IV (n = 49)	НЛП (n = 79)	P (df = 3)
Калорийность, ккал	2896 ± 656	3139 ± 480	3461 ± 309	2853 ± 410	0,0193
Белки, г	107,3 ± 61,1	110,1 ± 52,8	138,7 ± 53,5	101,0 ± 47,2	0,0099
Жиры, г	144,5 ± 97,6	154,1 ± 84,7	160,2 ± 70,4	142,0 ± 64,8	0,1716
Углеводы, г	280,6 ± 81	324,3 ± 76	382,4 ± 120	294,2 ± 99	0,0101
НЖК, г	47,8 ± 35,5	49,2 ± 29,9	57,7 ± 26,9	44,6 ± 23,8	0,106
ПНЖК, г	32,6 ± 21,3	35,7 ± 20,4	34,6 ± 18,6	33,1 ± 13,0	0,127
ПНЖК омега-3, г	3,70 ± 2,72	4,28 ± 3,75	4,07 ± 2,24	3,57 ± 1,51	0,107
ПНЖК омега-6, г	29,7 ± 25,5	31,9 ± 19,9	24,3 ± 14,8	29,7 ± 11,5	0,065
ХС, мг	362,1 ± 307	381,2 ± 256	799,7 ± 707	405,9 ± 442	< 0,0001
Моно- и дисахариды, г	156,7 ± 98,3	180,1 ± 119,5	261,0 ± 160,8	158,3 ± 135,9	0,020
Добавленный сахар, г	61,2 ± 28,5	79,2 ± 30,3	152,4 ± 36,5	62,0 ± 15,9	0,006
Крахмал, г	164,7 ± 626,7	134,2 ± 91,4	120,0 ± 122,1	132,0 ± 111,4	0,126
ПВ, г	15,5 ± 15,3	14,6 ± 11,5	23,9 ± 14,7	13,8 ± 17,0	0,002
Натрий, мг	529 ± 40,5	416 ± 55,3	2287 ± 25,8	448 ± 43,3	< 0,0001
Калий, мг	4526 ± 2319	4662 ± 978	5431 ± 2258	4399 ± 2222	0,1598
Кальций, мг	1339 ± 755	1342 ± 695	1410 ± 663	1055 ± 441	0,2506
Магний, мг	446,8 ± 233,4	474,5 ± 212,6	546,6 ± 226,2	437,5 ± 222,6	0,1057
Фосфор, мг	1830 ± 993	1886 ± 842	2290 ± 873	1660 ± 744	0,0223
Железо, мг	23,0 ± 12,0	24,1 ± 10,4	28,5 ± 13,6	23,5 ± 12,7	0,1600
Витамин А, мг	1589 ± 1276	1472 ± 1107,0	1431 ± 645	1509 ± 1515	0,8977
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,43 ± 0,94	1,54 ± 0,90	2,07 ± 0,87	1,40 ± 0,76	0,0007
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,98 ± 1,14	2,00 ± 1,09	2,71 ± 1,22	1,71 ± 0,78	0,0043
Витамин В <sub>6</sub> , мг	2,38 ± 1,99	2,71 ± 1,52	3,04 ± 1,43	2,91 ± 0,55	0,1666
Фолаты, мг	433,6 ± 289,4	469,7 ± 242,1	472,0 ± 217,3	595,4 ± 400,2	0,6373
Витамин В <sub>12</sub> , мг	5,11 ± 3,28	4,32 ± 2,06	10,07 ± 9,05	15,49 ± 5,91	0,0246
Витамин С, мг	264,9 ± 256,5	245,1 ± 160,3	278,1 ± 227,2	224,4 ± 204,5	0,4229
Ниацин, мг	20,2 ± 12,9	20,4 ± 11,2	31,0 ± 16,8	20,0 ± 10,9	0,0007



Таблица 6. Множественные попарные сравнения между группами по показателям фактического питания (р)

Показатель	ГЛП ПА – ГЛП ПБ	ГЛП ПА – ГЛП IV	ГЛП ПА – НЛП	ГЛП ПБ – ГЛП IV	ГЛП ПБ – НЛП	ГЛП IV – НЛП
Калорийность, ккал	0,244	0,060	1,000	0,540	0,717	0,228
Белки, г	0,815	0,014	0,991	0,082	0,860	0,061
Жиры, г	0,392	0,362	0,971	0,912	0,966	0,812
Углеводы, г	0,066	0,092	0,996	0,845	0,644	0,391
НЖК, г	0,762	0,131	1,000	0,415	0,946	0,349
ПНЖК, г	0,164	0,808	0,714	0,991	0,998	0,999
ПНЖК омега-3, г	0,134	0,673	0,936	0,999	0,914	0,975
ПНЖК омега-6, г	0,260	0,780	0,692	0,207	1,000	0,403
ХС, мг	0,519	< 0,0001	0,998	0,0007	0,925	0,002
Моно- и дисахариды, г	0,291	0,084	0,991	0,416	0,548	0,123
Добавленный сахар, г	0,168	0,030	0,998	0,284	0,712	0,111
Крахмал, г	0,192	0,989	0,853	0,486	0,985	0,831
ПВ, г	0,999	0,011	0,622	0,013	0,677	0,005
Натрий, мг	0,908	0,000	0,753	0,000	0,533	0,000
Калий, мг	0,793	0,227	0,992	0,562	0,855	0,344
Кальций, мг	0,999	0,885	0,417	0,931	0,386	0,307
Магний, мг	0,708	0,166	0,993	0,521	0,818	0,285
Фосфор, мг	0,777	0,045	0,926	0,206	0,664	0,0668
Железо, мг	0,690	0,218	1,000	0,615	0,928	0,469
Витамин А, мг	0,995	0,999	0,900	0,999	0,951	0,966
Витамин В <sub>1</sub> , мг	0,704	0,000	1,000	0,014	0,919	0,020
Витамин В <sub>2</sub> , мг	0,996	0,012	0,776	0,026	0,724	0,012
Витамин В <sub>6</sub> , мг	0,664	0,255	0,752	0,950	0,935	0,980
Фолаты, мг	0,915	0,906	0,766	1,000	0,885	0,882
Витамин В <sub>12</sub> , мг	1,000	0,096	0,401	0,212	0,425	0,858
Витамин С, мг	0,899	0,835	0,807	0,976	0,585	0,546
Ниацин, мг	0,969	0,0009	0,999	0,004	0,997	0,026

Таблица 7. Сравнение групп по параметрам фактического питания и его оптимальности (M ± SD)

Показатель	ГЛП ПА (n = 482)	ГЛП ПБ (n = 346)	ГЛП IV (n = 49)	НЛП (n = 79)	Оптимальное значение*
Калорийность, ккал	2896 ± 656	3139 ± 480	346 ± 309	2853 ± 410	–
Белки, г	107,3 ± 61,1 14,8%	110,1 ± 52,8 14,0%	138,7 ± 53,5 16,0%	101,0 ± 47,2 14,2%	12–14% СК
Жиры, г	144,5 ± 97,6 45%	154,1 ± 84,7 44,2%	160,2 ± 70,4 41,7%	142,0 ± 64,8 44,8%	30% СК
НЖК, г	47,8 ± 35,5 14,8%	49,2 ± 29,9 14,1%	57,7 ± 26,9 15%	44,6 ± 23,8 14,1%	10% СК
ПНЖК, г	32,6 ± 21,3 10,2%	35,7 ± 20,4 10,2%	34,6 ± 18,6 9%	33,1 ± 13,0 10,5%	6–10% СК
ПНЖК омега-3, г	3,70 ± 2,72 1,2%	4,28 ± 3,75 1,2%	4,07 ± 2,24 1,1%	3,57 ± 1,51 1,1%	1–2% СК
ПНЖК омега-6, г	29,7 ± 25,5 9,3%	31,9 ± 19,9 9,2%	24,3 ± 14,8 6,3%	29,7 ± 11,5 9,4%	5–8% СК
ПНЖК омега-3: омега-6	1:8	1:7	1:6	1:8	1:2–1:5
ХС, мг	362,1 ± 307 +20,7%	381,2 ± 256 +27,1%	799,7 ± 707 +166,6%	405,9 ± 44 +35,3%	300 мг
Углеводы, г	280,6 ± 81 38,8%	324,3 ± 76 41,3%	382,4 ± 120 44,2%	294,2 ± 99 41,3%	56–58% СК
Добавленный сахар, г	61,2 ± 28,5 8,5%	79,2 ± 30,3 10,1%	152,4 ± 36,5 17,6%	62,0 ± 15,9 8,7%	10% СК
ПВ, г	15,5 ± 15,3 -48,1%	14,6 ± 11,5 -51,2%	23,9 ± 14,7 -20%	13,8 ± 17,0 -53,8%	30 г

\* Основание – методические рекомендации 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Примечание. СК – суточная калорийность.

чество потребления ХС (p = 0,002), пищевых волокон (p = 0,005), натрия (p = 0,000) и некоторых витаминов.

В таблице 7 и на рис. 1 и 2 показано соответствие фактического питания пациентов Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [11].

Установлено существенное отклонение от норм потребления макронутриентов у пациентов всех четырех групп: избыток жиров и недостаток общих углеводов.

В большей степени подобная негативная тенденция выявлена в группе ГЛП типа ПА. Процентное содержание жира от калорийности рациона у пациентов указанной группы составило 45% (при норме менее 30% от суточной калорийности), углеводов – 38,8% (при норме 56–58%).

Изменения жирнокислотного состава рациона были более выражены у пациентов с ГЛП типа IV. Это касается превышения нормы потребления НЖК и недостаточного потребления ПНЖК, ПНЖК омега-3 и омега-6.

Особый интерес представляет сравнение фактического потребления макронутриентов и энергии с истинными потребностями пациентов в них. Проведен сравнительный анализ результатов фактического питания (характеризующих фактическое потребление) и непрямой респираторной калориметрии (характеризует истинные потребности).

Анализ полученных данных показал, что состав рациона пациентов неоптимален и требует коррекции (рис. 3). Как видим, существенно превышен уровень фактического потребления белков, жиров, углеводов и энергии у больных всех исследуемых групп. Эта разница обозначена как дельта потребления. Суммарный анализ дельты потребления энергии и белков, жиров и углеводов между группами позволил выявить ее превышение по всем анализируемым показателям у пациентов с ГЛП по сравнению с пациентами с НЛП. Наибольшая дельта потребления (существенное превышение потребления энергии и белков, жиров и углеводов относительно потребности в них) практически по всем компонентам (кроме жиров) выявлена у пациентов с ГЛП типа IV. У пациентов с ГЛП типа ПА зарегистрирована наименьшая дельта потребления углеводов и наибольшая дельта потребления жиров.

### Обсуждение

Суммарный анализ результатов проведенного исследования позволил сделать ряд заключений. У пациентов с ГЛП типа ПА при изучении ЭО выявлены статистически значимо меньшая величина энергозатрат покоя (ЭП, ЭП/МТ), меньшая скорость окисления жиров (СОЖ, СОЖ/МТ), высокая скорость окисления углеводов (СОУ, СОУ/МТ), доминирование окисления углеводов в сравнении с окислением других макронутриентов. Рацион питания пациентов с ГЛП типа ПА характеризуется наибольшим содержанием жиров и НЖК и наименьшим – углеводов.



Суммарный анализ соотношения потребления энергии, белков и углеводов с истинными потребностями в них (дельта потребления) свидетельствует о наиболее близком к оптимальному потреблению ими углеводов и наименее близком – потреблению жиров

У пациентов с ГЛП типа IV по сравнению с остальными типами выявлены наиболее высокая активность энергетических процессов (ЭП и ЭП/МТ) и скорость окисления макронутриентов (СОУ и СОУ/МТ, СОЖ и СОЖ/МТ, СОБ и СОБ/МТ) с равным вкладом окисления макронутриентов в ЭО. Рацион питания пациентов с ГЛП типа IV отличался наибольшей калорийностью, избыточным содержанием ХС, жира (но меньшим, чем в других группах), белков, недостаточным содержанием углеводов. При этом сравнение потребления энергии, белков и углеводов с истинными потребностями свидетельствует о более оптимальном содержании в рационе жиров и избыточном – углеводов.

Показатели ПС у пациентов с ГЛП типа IIБ характеризуются промежуточными значениями между таковыми у пациентов с ГЛП типов IIА и IV.

Согласно результатам, при назначении диетотерапии пациентам с ГЛП типа IIА необходимо корректировать содержание в рационе жиров (в том числе насыщенных) и суточную калорийность рациона исходя из индивидуальных потребностей пациента в калориях. В комплексе с медикаментозной терапией (при необходимости) это позволит снизить избыточное поступление и накопление в организме жиров и энергии, профилактировать развитие сопутствующих осложнений.

Аналогично весь комплекс лечебных мероприятий, в том числе диетологической направленности, при ГЛП типа IV следует начинать с коррекции суточной калорийности рациона согласно индивидуальным потребностям больного в калориях.

## Заключение

Понимание особенностей фактического питания, ЭО и обмена макронутриентов у пациентов с нарушением липидного обмена крайне важно в целях назначения адекватной диетотерапии, полноценной коррекции гиперлипидемии, своевременной первичной и вторичной профилактики ССЗ.

## Ключевые моменты

1. ССЗ атеросклеротического генеза остаются ведущей причиной смерти в мире.
2. Установлены характерные отличительные особенности фактического питания, ЭО и обмена макронутриентов у пациентов с ГЛП типов IIА, IIБ и IV.
3. При выборе тактики персонализации диетотерапии при ГЛП необходимо учитывать ее тип, характер изменений пищевого статуса, выраженность атеросклеротического процесса, риск развития осложнений ССЗ и смерти от них в ближайшие десять лет. Главная задача – достижение целевых уровней ХС ЛПНП для первичной и вторичной профилактики развития ССЗ. ☺

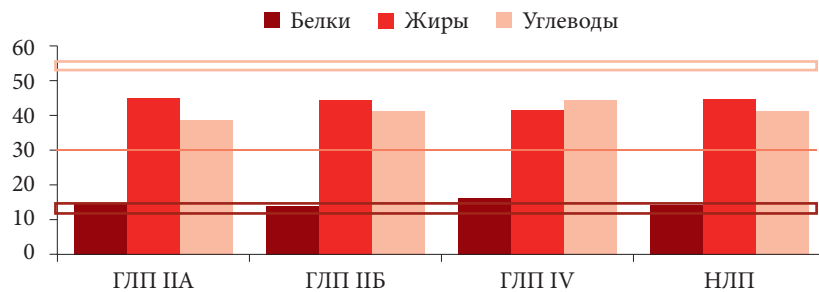


Рис. 1. Сравнение содержания макронутриентов в рационах с необходимым оптимумом их потребления

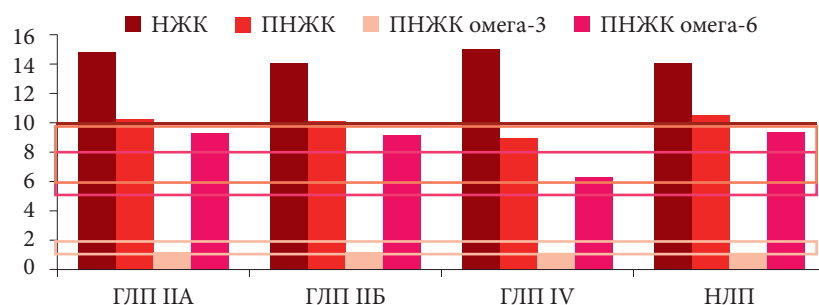


Рис. 2. Сравнение жирового состава рационов с необходимым оптимумом его потребления

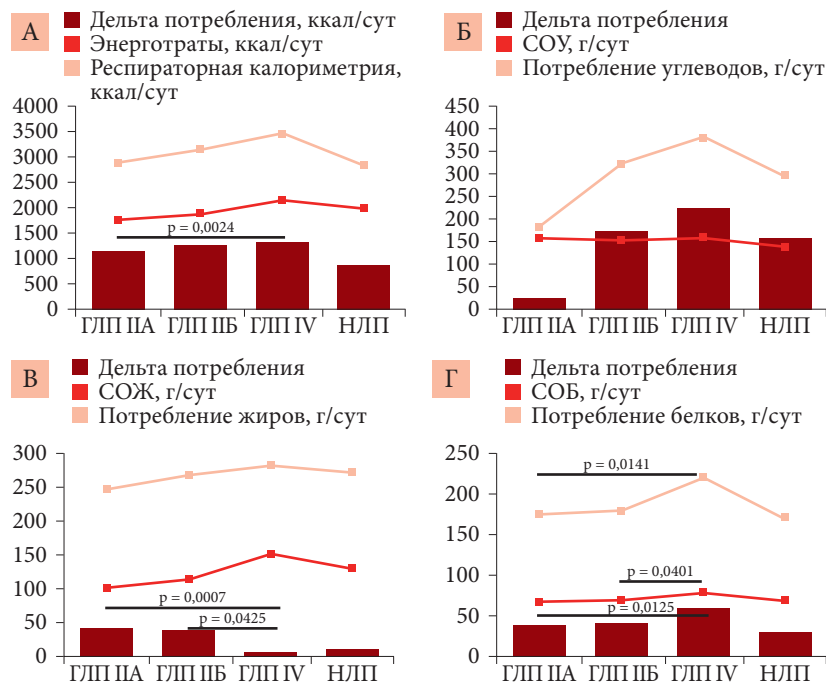


Рис. 3. Дельта сравнения фактического потребления макронутриентов и энергии с истинной потребностью в них (А – респираторная калориметрия, Б – углеводы, В – жиры, Г – белки)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Источник финансирования – федеральный бюджет. Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № FGMF-2022-0005.





## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Здоровое питание, 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
2. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 4 (9): 4–52.
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471.
4. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Буряк Д.А. и др. Качество жизни. Здоровье и питание. Атлас. М.: ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, 2018.
5. 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.
6. 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.
7. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020; 92 (1): 49.
8. Anderson T.J., Grégoire J., Pearson G.J., et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can. J. Cardiol. 2016; 32 (11): 1263–1282.
9. Тутельян В.А., Батулин А.К., Погожева А.В. и др. Фактическое питание человека. Сбор, обработка и анализ данных (анализ состояния питания человека). Программа ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2004610397. Дата регистрации: 09.02.2004.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.
11. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В. и др. Эволюция дислипидемии: от этиологических механизмов к новым мишеням персонализированной профилактической нутрицевтической терапии красным дрожжевым рисом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (6): 88–92.

## Features of Nutrimetabolometry Parameters in Patients with Atherogenic Hyperlipoproteinemia

S.A. Derbeneva<sup>1</sup>, O.Sh. Oynotkinova<sup>2</sup>, A.V. Starodubova<sup>1</sup>, A.V. Pogozheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

<sup>2</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department

Contact person: Svetlana A. Derbeneva, [sderbeneva@yandex.ru](mailto:sderbeneva@yandex.ru)

**Purpose** to study the characteristics of energy metabolism (EM) and actual nutrition in patients with atherogenic hyperlipoproteinemia (HLP).

**Material and methods.** 956 patients with cardiovascular pathology, according to the WHO classification and based on the target level of LDL-C individually calculated for each patient, were divided into four groups by the type of HLP: with normolipidemia, with type IIA HLP, with type IIB HLP, and with type IV HLP. All of them underwent a comparative analysis of the results of the study of actual nutrition (conducted by the method of frequency analysis) and the parameters of EM and macronutrient metabolism (studied by the method of indirect respiratory calorimetry).

**Results.** The most significant changes in the EM parameters were observed in the HLP type IIA and HLP type IV groups. In particular, patients with type IIA HLP had a statistically significantly lower value of resting energy expenditure, a high value of the rate of carbohydrate oxidation, a lower value of the rate of fat oxidation, and the dominance of carbohydrate oxidation compared to the oxidation of other macronutrients. Patients with type IV HLP had high activity of energy processes, a high oxidation rate, and an equal contribution of macronutrient oxidation to energy metabolism. The study also revealed statistically significant differences between the groups in the average daily caloric intake of the diet ( $p = 0.0193$ ), average daily protein intake ( $p = 0.0099$ ), carbohydrates ( $p = 0.0101$ ), cholesterol ( $p < 0.0001$ ), mono- and disaccharides ( $p = 0.0202$ ) and added sugar ( $p = 0.0066$ ), with a significant dominance of all the above-described indicators of actual nutrition in the group of patients with type IV HLP. A significant deviation in the standards of macronutrient consumption was found in patients of all four study groups. This concerns, first of all, a significant excess of the standard of fat consumption and a pronounced deficit in the consumption of the total amount of carbohydrates. Moreover, this negative trend was revealed to a greater extent in the group of patients with type IIA HLP. The average daily percentage of fat in the diet of patients in this group was 45% (at a rate of no more than 30% of the caloric content of the daily diet), carbohydrates – 38.8% (at a rate of 56–58%)

**Conclusion.** Characteristic features of energy metabolism and actual nutrition in patients with atherogenic HLP were revealed. This must be taken into account not only in the tactics of the prescribed diet therapy, but also in the general tactics of treating this category of patients.

**Keywords:** hyperlipoproteinemia, diet therapy, basal metabolism, actual nutrition, lipid metabolism

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого Минобороны России

<sup>4</sup> Российский государственный социальный университет

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова

<sup>6</sup> Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ

# Анализ послеоперационных осложнений в кардио- и нейро-ангио-хирургической клинике: что остается вне поля зрения

Д.Ю. Усачев<sup>1</sup>, Б.С. Домбаанай<sup>2</sup>, А.Н. Лищук<sup>3</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>2,4</sup>, А.Г. Назаренко<sup>5</sup>, В.Н. Шиманский<sup>1</sup>, Н.А. Коновалов<sup>1</sup>, О.И. Шарипов<sup>1</sup>, Г.В. Данилов<sup>1</sup>, М.А. Степанян<sup>6</sup>

Адрес для переписки: Байыр Сергеевич Домбаанай: DombaanayBS@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Усачев Д.Ю., Домбаанай Б.С., Лищук А.Н. и др. Анализ послеоперационных осложнений в кардио- и нейроангиохирургической клинике: что остается вне поля зрения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-42-50

*Проблема анализа послеоперационных осложнений в кардио- и нейрохирургической клинике остается актуальной, Это требует разработки технологии регистрации послеоперационных неблагоприятных событий, а также создания классификационной схемы послеоперационных осложнений. Единые подходы к анализу осложнений позволяют формировать отчеты в едином ключе с помощью одних и тех же критериев, предоставляя возможность оценивать и прогнозировать частоту возникновения и потенциальные причины осложнений в раннем и отдаленном периодах как в одной клинике в различные периоды времени, так и между разными медицинскими организациями. Задачами всех кардио- и нейрохирургических клиник являются уменьшение числа осложнений и улучшение исходов лечения. Цель – оценить любые отклонения от нормальных критериев в деятельности церебральной и сердечно-сосудистой систем в послеоперационном периоде, частоту их возникновения и влияние на течение послеоперационного периода.*

**Материал и методы.** В исследование включено 2267 пациентов. Оцениваемыми конечными точками исследования были послеоперационные цереброваскулярные (ЦВО) и сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Любые ЦВО и ССО составили группу ACVE (any cardio-vascular events). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6.

**Результаты.** Наряду с MACE (major acute coronary events, major adverse cardiac events, major adverse cardiovascular events) был проведен анализ отклонений от нормальных значений в деятельности церебральной и сердечно-сосудистой систем в послеоперационном периоде: динамика электроэнцефалограммы (ЭЭГ), ST-T на электрокардиограмме, развитие острой или декомпенсация хронической церебральной недостаточности, развитие цереброваскулярных осложнений, послеоперационного делирия, когнитивных расстройств или сердечной недостаточности (СН), нарушения ритма и проводимости сердца, развитие эпизодов гипотонии или гипертензии, кровотечения, тромбозомболические осложнения (ТЭО). В среднем было зарегистрировано два и более ССО. Сопоставление длительности госпитализации пациентов с ACVE, в частности с MACE, ST-T на электрокардиограмме, СН, аритмией, эпизодами гипотонии или гипертензии, кровотечением, ТЭО, отклонениями на ЭЭГ, по данным ультразвуковой диагностики магистральных сосудов головного мозга, цереброваскулярными осложнениями, делирием и когнитивными расстройствами с показателями пациентов без таких осложнений выявило статистически значимые различия. ACVE составили в среднем по ЦВО и ССО 1/4 всех послеоперационных осложнений и 2/3 осложнений 2–5-й степени по классификации Клавьева – Диндо.

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

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения, нейрохирургия, кардиохирургия, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые осложнения, технология регистрации осложнений, неблагоприятные события





## Введение

Послеоперационные осложнения (ПО) приводят к снижению качества жизни пациента, увеличивают период его нетрудоспособности, а в ряде случаев сокращают продолжительность жизни. Все случаи, связанные с ПО, увеличивают экономические затраты на оказание повторной специализированной медицинской помощи. Анализ осложнений хирургических вмешательств представляет важную составляющую работы как в нейро-, так и в кардиохирургической клинике, особенно когда проводятся гибридные операции, ведь их результаты могут способствовать улучшению качества лечения и повышению благоприятного отдаленного прогноза и безопасности пациента [1–4]. Необходимость строгого учета и анализа ПО очевидна. Вместе с тем международной и российской общепризнанной системы регистрации и единой классификации таких ПО не существует, равно как и четких определений самих осложнений [2]. Отсутствие единой, принятой профессиональным сообществом классификации послеоперационных неблагоприятных событий обусловлено разным подходом к определению ПО в нейрохирургии и кардиохирургии, трудностями в согласовании терминологии. В результате не представляется возможным однозначно сопоставлять негативные исходы, осложнения и последствия хирургического лечения [5]. Сравнительный анализ осложнений в разные периоды времени в одной или нескольких специализированных хирургических лечебных организациях затруднен в силу отсутствия единой стандартизированной системы регистрации осложнений [3, 6].

Стандартизация технологий регистрации осложнений – результат скрупулезной систематизации неблагоприятных событий, факторов их риска, явных причин и последствий в клинике. Одним из пионеров в изучении проблемы ПО в отечественной медицине был Н.И. Пирогов. Часть его научных работ посвящена подробному описанию осложнений, с которыми он лично сталкивался в хирургической практике [7]. В зарубежной литературе хирургические осложнения впервые были классифицированы американским хирургом E. Codman [8]. В отдельных публикациях осложнения условно подразделяют на хирургические (возникающие непосредственно в результате оперативных вмешательств) и нехирургические, однако формальная граница между этими понятиями отсутствует. Послеоперационная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен могут быть отнесены разными авторами как к хирургическим, так и к нехирургическим осложнениям. В 1992 г. P. Clavien и соавт. предложили классификацию осложнений в общей хирургии, основанную на четырех градациях степени их тяжести [9]. Все неблагоприятные события авторы разделили на осложнения, недостижение цели лечения и последствия. Осложнение было определено как любое непредвиденное отклонение от нормального течения послеоперационного пери-

ода. Это определение также учитывало бессимптомные осложнения, такие как аритмия или ателектаз. Последствие – состояние, неизбежно возникающее после операции как естественная реакция на нее (например, неспособность ходить после ампутации ноги). Состояние, при котором осложнения или неблагоприятного последствия не произошло, но первоначальная цель операции не достигнута, трактовалось как недостижение цели лечения (например, остаточная опухоль после операции). Эта работа демонстрирует попытку формально определить осложнение, выделив его среди прочих патологических состояний.

Несколько позже D. Dindo и соавт. модифицировали данную классификацию, предложив пятиуровневую систему с несколькими подуровнями, в первую очередь ориентированную на вид лечения, необходимый при возникновении осложнения [5].

Л.Б. Лихтерман предложил определять осложнение при черепно-мозговой травме как патологический процесс, присоединившийся к травме головного мозга и его покровов, но не облигатный, а возникающий под воздействием дополнительных экзогенных и эндогенных факторов [10]. Данное определение осложнения можно считать справедливым и применимым как при нейрохирургических, так и кардиохирургических заболеваниях. Однако поскольку патофизиология многих осложнений полностью не изучена, даже при формальном определении осложнений проблема недооценки их последствий для пациента и клиники остается значимой [11].

Существуют альтернативные подходы к определению осложнений. В 2001 г. M. Bonsanto и соавт. стандартизировали общие неблагоприятные послеоперационные события в нейрохирургии и разделили их на три группы: осложненный послеоперационный период, осложнения, связанные с нейрохирургией, и нехирургические осложнения [3]. В 2009 г. K. Houkin и соавт. представили подход, в рамках которого неблагоприятные события классифицировались исходя из предсказуемости и возможности предотвращения [12]. В 2010 г. B. Ledube и соавт. провели опрос 200 спинальных нейрохирургов, чтобы иметь представление об их понимании осложнений. На основании результатов анкетирования осложнения были разделены на крупные и малые [13].

В исследовании F. Ibanez и соавт. впервые в нейрохирургии была предпринята попытка создать системную специализированную классификацию осложнений как любых отклонений от нормального течения послеоперационного периода на протяжении 30 дней. Кроме того, нехирургические осложнения рассматривались как неблагоприятные события, напрямую не связанные с операцией или хирургической техникой (например, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение, инфекции мочеполовой системы) [14]. Тем не менее эта классификация не получила широкого распространения, а ее потенциальная универсальность подверглась обоснованной критике в профессиональной среде.



Разные подходы к определению и классификации осложнений объясняет отсутствие общепринятых инструментов для их регистрации и анализа. В связи с этим совершенствование подходов к проспективному мониторингу осложнений, связанных с нейро- и кардиохирургическим лечением, является актуальным в комплексе мер обеспечения безопасности высокотехнологичной медицинской помощи.

В настоящее время для оценки хирургических послеоперационных осложнений применяется классификация Клавьена – Диндо (Clavien – Dindo), согласно которой к послеоперационным хирургическим осложнениям относят любое отрицательное событие, возникшее во время госпитализации [15]. Вместе с тем размер экономических затрат в случае повторного хирургического лечения зависит в том числе от тяжести послеоперационных осложнений, что отражается преимущественно в увеличении длительности срока госпитализации [16]. Следует отметить, что даже осложнения 1-й степени, согласно усовершенствованной классификации Клавьена – Диндо, удваивают послеоперационные расходы [17]. Для определения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (major adverse cardiac events, major acute coronary events, major adverse cardiovascular events – MACE) в послеоперационном периоде в клинических исследованиях принято рассматривать совокупность трех конечных точек: госпитальной сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Анализ 58 рандомизированных исследований, опубликованных в MEDLINE и EMBASE в 2010–2020 гг., показал, что только в 13,8% исследований использовали три перечисленные комбинированные конечные точки, в 15,5% случаев – инфаркт миокарда и инсульт. В 51,7% исследований среди дефиниций MACE рассматривали нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность (СН), реваскуляризацию миокарда, нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоэмболические события [18].

Наблюдаемые в последние десятилетия тенденции к снижению MACE до 1,4–0,5% [19] и увеличение количества исследований, которые не ограничиваются анализом трех общепризнанных дефиниций, свидетельствуют о необходимости анализа более широкого спектра конечных точек, характеризующих послеоперационные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, влияющие на послеоперационное течение полиморбидных заболеваний. Отсутствие единого подхода к стандартизации послеоперационных цереброваскулярных осложнений (ЦВО) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) затрудняет оценку и сравнение их между специализированными хирургическими центрами и в разных исследованиях. В связи с этим совершенствование подходов к проспективному мониторингу осложнений, связанных как с нейрохирургическим, так и кардиохирургическим лечением, является актуальным в комплексе мер обеспечения безопасности высокотехнологичной медицинской помощи.

*Цель* – изучить тяжесть и частоту развития послеоперационных осложнений и разработать критерии их оценки.

## Материал и методы

Проведено двухцентровое когортное ретроспективное исследование базы данных пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства в 2018–2020 гг. Данные о демографических, клинических характеристиках пациентов и проведенном оперативном вмешательстве получены из бумажной формы стационарной истории болезни пациентов, оперированных с 2019 по 2020 г. Из стационарных историй болезни отобрано 2267 пациента. Средний возраст составил 59 лет, интерквартильный размах (Q25–Q75) – 45–68 лет. Женщин насчитывалось 845, мужчин – 1422. Среди хронических неинфекционных заболеваний хронические болезни системы кровообращения составляли 89,1%, хронические болезни органов дыхания – 14,3%, новообразования – 16,3%, сахарный диабет 2-го типа – 21,8%. Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в 95% случаев принимали постоянную базисную терапию: бета-блокаторы – 32%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II – 54%, блокаторы кальциевых каналов – 17%, антитромбоцитарные препараты – 25%, антикоагулянты – 9% случаев. В 2765 (92,3%) случаях оперативные вмешательства проводились в плановом порядке, в 225 (7,7%) – в экстренном. Область оперативного вмешательства представлена следующим спектром: 21,6% – ангиологические операции реваскуляризации, 17,0% – реконструктивные сосудистые, 14,8% – нейрохирургические, 12,7% – гибридные цереброкардиальные операции реваскуляризации, 10% – нейро-/кардиохирургические, 3,5% – кардиохирургические сосудистые, 3% – нейрохирургические, 17,4% – протезирование и реконструкция клапанов сердца.

При оперативных вмешательствах использовались следующие виды анестезии: комбинированная общая – 36,5% случаев, сочетанная – 63,5%. Средняя длительность стационарного лечения составила 14 дней (Q25–Q75 – 3–11). Хирургические осложнения оценивались по классификации Клавьена – Диндо, согласно которой к осложнениям 1-й степени относятся любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, не требующие хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательств. Этим пациентам проводилась симптоматическая консервативная терапия, включая антибактериальную терапию раневой инфекции. Осложнениями 2-й степени считались случаи, которые требовали расширения объема медикаментозной терапии, переливания крови и парентерального питания. При повторных оперативных вмешательствах данные случаи расценивались как осложнения степени 3a и 3b соответственно. Осложнения 4-й степени, при которых необходимо пребывание пациента в отде-



лени интенсивной терапии, были подразделены на 4а – с недостаточностью функции одного органа и 4б – с полиорганной недостаточностью. Летальный исход расценивали как осложнения 5-й степени. Оцениваемыми конечными точками исследования были послеоперационные ЦВО и ССО на госпитальном этапе. Выполнен анализ более широкого спектра показателей деятельности нейро-/цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем, чем общепринятые дефиниции МАСЕ. По аналогии с классификацией хирургических осложнений Клавьяна – Диндо анализировали все отклонения деятельности цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем от нормальных значений в послеоперационном периоде как любые ЦВО и ССО (any cardio-vascular events – ACVE): динамику на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), кровоснабжение по данным ультразвуковой диагностики магистральных сосудов головного мозга, развитие острой или декомпенсации хронической цереброваскулярной болезни – ЦВО, послеоперационный делирий, когнитивные нарушения, ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ) (рассматривалось как миокардиальное повреждение в случае повышения уровня сердечного тропонина (сTn) и как ЭКГ-изменения ST-T в отсутствие повышения уровня сTn), развитие острой или декомпенсацию хронической цереброваскулярной и/или сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости сердца, включая пароксизмы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, частой желудочковой экстрасистолии 3-го и более класса по Лауну, впервые зарегистрированные нарушения проводимости или прогрессирование ранее имевшейся степени нарушений проводимости сердца, развитие эпизодов гипотонии (снижение систолического артериального давления (САД) менее 90 мм рт. ст.) или гипертонии (повышение САД более 160 мм рт. ст.), кровотечения (кровопотеря > 500 мл), тромбоэмболические осложнения (ТЭО), в том числе тромбоз глубоких вен и/или тромбоз легочной артерии. Указанные изменения со стороны цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем в совокупности с МАСЕ составили группу ACVE. В послеоперационном периоде в динамике оценивали показатели кардиоспецифических тропонинов (сTnI, сTnT), маркеров воспаления, включая трансаминазы, креатинин и мочевины, проводились коагулограммы, регистрация и анализ ЭКГ, инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы (эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, цветное дуплексное сканирование артерий или вен, рентгенологическое исследование органов грудной клетки). В соответствии с целью исследования, протокол включал оценку влияния осложнений на послеоперационное течение заболевания. Проведено сравнение продолжительности послеоперационного стационарного лечения у пациентов без послеоперационных осложнений и при развитии хирургических ЦВО и ССО. Проанализированы значимость ACVE в структуре ПО и влияние на длительность госпи-

тализации. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). При отличии распределения от нормального количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## Результаты

В НИИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко разработаны модель и технология непрерывной регистрации и анализа данных ПО на основании современных информационных технологий [20]. В исследуемой когорте пациентов в 42,3% случаев послеоперационный период протекал без особенностей, согласно усовершенствованной классификации Клавьяна – Диндо, в 34,2% случаев требовалась консервативная симптоматическая терапия, в 21,8% применялся более широкий спектр медикаментозных препаратов и гемотрансфузии. В пяти случаях проведено повторное хирургическое вмешательство, в 2,4% – заместительная терапия в связи с органной недостаточностью. В 0,1% случаев зарегистрирован летальный исход (рис. 1) [20]. Предлагаемый подход предусматривает условное разделение осложнений на два вида: хирургические – отклонения от нормального течения послеоперационного периода, связанные с операцией и хирургической техникой; нехирургические – неблагоприятные события, напрямую не связанные с выполнением операции и применением хирурги-

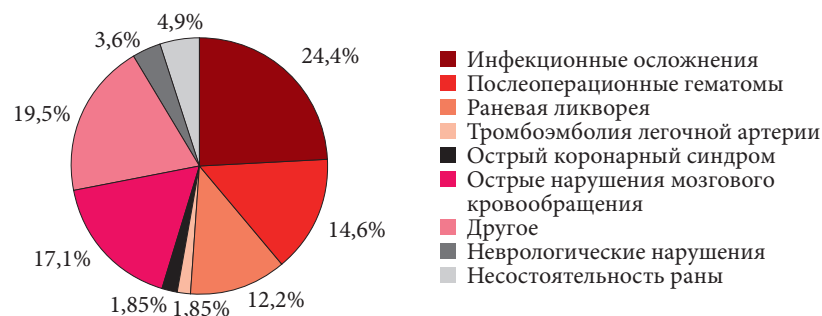


Рис. 1. Послеоперационные осложнения с мая по сентябрь 2019 г. [20]





ческой техники. Для эксплуатации системы предлагается мониторинг возможных случаев неблагоприятных событий: инфекционных осложнений (в том числе менингитов, инфекций дыхательных путей, кровотока, мочевыводящих путей) – инфекции, возникающие в послеоперационном периоде; послеоперационных гематом, потребовавших ревизии, – скопление крови в ложе удаленной опухоли, в веществе головного мозга, желудочках головного мозга, являющееся причиной нарастания неврологического дефицита, развития дислокационного синдрома или окклюзионной гидроцефалии; раневой ликвореи – состояние, характеризующееся истечением спинномозговой жидкости (ликвора) из полости черепа или спинномозгового канала вследствие нарушения целостности твердой мозговой оболочки и костных структур основания черепа; несостоятельности послеоперационной раны – расхождение ее краев; тромбоэмболии легочной артерии – окклюзия одной или более легочных артерий тромбами любого происхождения, чаще образующимися в крупных венах нижних конечностей или малого таза; острого коронарного синдрома – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда; острого нарушения мозгового кровообращения (инсульт) – осложнение,

характеризующееся внезапным появлением очаговой и/или общемозговой симптоматики вследствие развития церебральной ишемии; появление пролежня – омертвление (некроз) мягких тканей в результате постоянного давления, сопровождающегося местным нарушением кровообращения и нервной трофики. Помимо перечисленных неблагоприятных событий модель данных предусматривает дополнительное поле для регистрации любых нежелательных явлений (не входящих в список), которые эксперты сочтут значимыми. Предполагается, что нередко встречающиеся осложнения, зарегистрированные в неструктурированном виде, будут добавлены к формализованному списку осложнений для их последующего мониторинга. Для организации процесса мониторинга осложнений представляется целесообразным создание в медицинском центре группы внутреннего аудита (по одному ответственному сотруднику от каждого клинического отделения), задача которой в непрерывном режиме регистрировать возникновение осложнений и результаты лечения. Регистрационная карта для сбора данных внутри стационара должна включать как минимум три раздела: регистрационные данные пациента, информация о случае заболевания и появившегося осложнения, исходе лечения осложнения и исходе госпитализации. В разделе «исход лечения осложнения» должны быть указаны наименование осложнения в соответствии с согласованным списком, дата и кратность его возникновения, отметка о проведении операции и дополнительного лечения осложнения, обратимость последствий неблагоприятного события, информация об увеличении срока госпитализации, необходимости перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, взаимосвязь осложнения с летальным исходом. В разделе «исход госпитализации» собирается информация об исходе госпитализации (например, улучшение/без динамики/ухудшение/ летальный исход), а также о дате выписки пациента из стационара, количестве проведенных койко-дней. Непрерывная регистрация данных позволит ежемесячно и ежеквартально формировать отчет по показателям осложнений и летальных исходов. Периодическая формализация наименований осложнений, регистрируемых в поле «другое», позволит постепенно расширить перечень патологических состояний, идентифицируемых как осложнение, и внести соответствующие коррективы в модель регистрируемых данных. Информация, полученная в ходе мониторинга, будет представляться в виде отчетов. Количество осложнений рассчитывается на 1000 операций (рис. 1). Значимые послеоперационные осложнения развились у 0,2% из 2267 прооперированных пациентов. Зарегистрировано семь случаев развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу на вторые сутки. В 6,3% случаев зафиксированы колебания САД от 90 до более чем 160 мм рт. ст., в 2,6% – нарушения ритма и проводимости сердца, в 2,4% – кровотечения, в 2,3% – ЭКГ-изме-

Таблица 1. Частота развития госпитальных послеоперационных осложнений

Показатель	Категория	Количество, абс. (%)	95% ДИ
Хирургические осложнения, согласно классификации Клавьена – Диндо	Нет осложнений	1329 (45,3)	43,5–47,1
	1-я степень	998 (33,9)	32,2–35,6
	2-я степень	596 (20,3)	18,8–21,8
	3-я степень	1 (0,0)	0,0–0,2
	4-я степень	14 (0,4)	0,2–0,8
	5-я степень	2 (0,1)	0,0–0,2
АСВЕ	Нет	2494 (86,7)	85,4–87,9
	Есть	402 (13,3)	12,1–14,6
МАСЕ	Нет	2822 (98,4)	99,6–99,9
	Есть	4 (0,2)	0,1–0,4
ЭКГ ST-T	Нет	3866 (95,2)	97,0–98,2
	Есть	79 (2,5)	1,8–3,0
СН	Нет	2917 (99,3)	99,0–99,6
	Есть	21 (0,6)	0,4–1,0
Аритмии	Нет	2762 (96,4)	96,8–98,0
	Есть	78 (2,6)	2,0–3,2
АД (эпизоды гипотонии или гипертонии)	Нет	2751 (94,2)	92,7–94,5
	Есть	19 (6,6)	5,5–7,3
ЦВО	Нет	2942 (99,7)	99,6–99,9
	Есть	25 (7,2)	0,1–0,4
Делирий	Нет	2825 (98,2)	99,4–99,8
	Есть	15 (0,8)	0,2–0,6
ТЭО	Нет	2913 (98,4)	98,4–99,2
	Есть	32 (0,9)	0,8–1,6

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.



нения с депрессией сегмента ST-T, в 1,1 % – тромбозомболии. В 0,3% случаев отмечались изменения на ЭЭГ в виде дезорганизованного альфа-ритма, появления быстрых волн, иногда заостренных и медленных колебаний, десинхронизации и уплощения ЭЭГ, возникновение при тромбозах или стенозах церебральных артерий появление медленных волн  $\theta$ - и  $\delta$ -диапазона, генерализованных билатерально-синхронных медленных волн или десинхронизации с диффузной бета-активностью, соответствующие поражению стволовых неспецифических ретикулярных систем мозга. У 17,5% пациентов зарегистрировано два и более ССО. Частота развития послеоперационных осложнений представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, предлагаемая технология мониторинга ПО позволяет проводить анализ неблагоприятных событий за произвольный отчетный период и оценивать динамику развития осложнений и их последствия (рис. 2 и 3). Следует отметить, что ACVE чаще развивались у пациентов старше 62 лет, что соответствовало наибольшему значению индекса Юдена, выше которого прогнозировались ACVE с чувствительностью модели 61% и специфичностью 59,1%. У лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями шансы развития послеоперационных ССО были в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами без таких заболеваний. Различия шансов были статистически значимы (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,695–2,643). В случае экстренных оперативных вмешательств шансы ACVE были в 1,8 раза выше по сравнению с плановыми вмешательствами (95% ДИ 1,274–2,516). Получены достоверные различия продолжительности стационарного лечения пациентов с 1-й, 2-й и 4-й степенями осложнений, согласно классификации Клавьена – Диндо, по сравнению с группой пациентов без осложнений ( $p < 0,001$ ), причем продолжительность госпитализации возрастала с увеличением степени осложнения. Сопоставление длительности госпитализации пациентов с ACVE, включая MACE, отклонениями ЭЭГ, ЭКГ ST-T, СН, аритмией, эпизодами гипотонии или гипертензии, кровотечением, ТЭО, ЦВО, делирием с параметрами пациентов без таких осложнений выявило статистически значимые различия. Развитие любых осложнений после операций сопровождалось увеличением продолжительности стационарного лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что ACVE с высокой степенью достоверности существенно влияли на увеличение срока госпитализации. Проведенный анализ любых отклонений от нормальных значений показателей деятельности цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем в послеоперационном периоде показал, что в исследуемой группе 399 (13,4%) пациентов имели ACVE, которые составили около 1/4 всех послеоперационных хирургических осложнений и 2/3 осложнений 2–5-й степени по классификации Клавьена – Диндо, требовали медикаментозной коррекции и других методов лечения, влияли на увеличение продолжительности стационарного лечения. В таблице 2

представлены результаты сравнительного анализа длительности госпитализации в зависимости от развития послеоперационных осложнений.

В зависимости от сложности операции частота хирургических ПО варьируется от 10,7 до 71,4% [14]. Согласно классификации Клавьена – Диндо, в нашем исследовании частота хирургических ПО составила 54,7%, причем на долю осложнений 4-й и 5-й степени пришлось лишь 0,5% (рис. 1). MACE ассоциируются с тяжелыми осложнениями по классификации Клавьена – Диндо. Попытки проанализировать не только MACE после некардиальных операций предпринимались многими исследователями. Согласно результатам проспективного когортного исследования VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy), восемь факторов независимо ассоциировались с 30-дневной послеоперационной смертностью вследствие тяжелого кровотечения (15,6%), миокардиального повреждения (13,0%), сепсиса (4,5%), инфекционных осложнений без сепсиса (5,4%), острого повреждения почек (0,3%), инсульта (0,3%), венозных тромбозомболий (0,7%), декомпенсации сердечной недостаточнос-

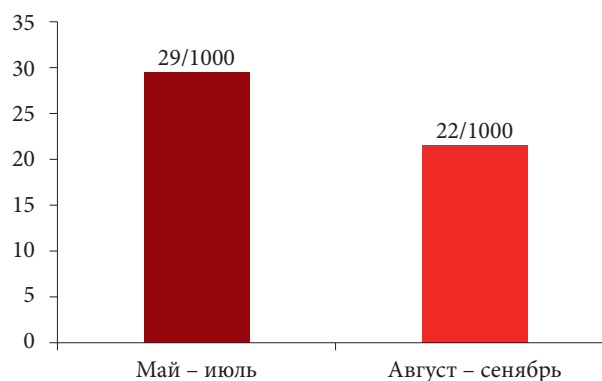


Рис. 2. Динамика послеоперационных осложнений за 6 месяцев наблюдения [20]

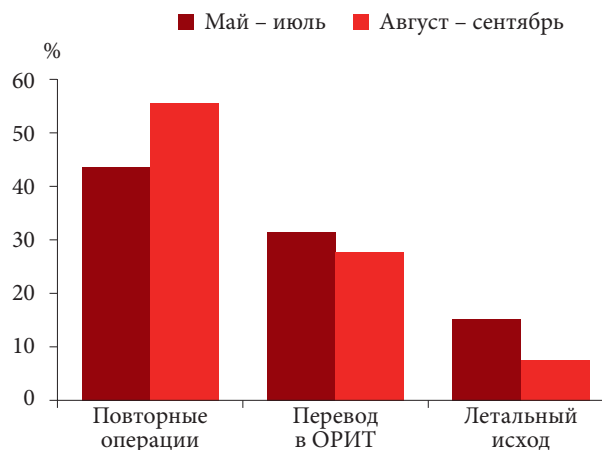


Рис. 3. Результаты проведенного лечения послеоперационных осложнений и показатели снижения частоты летальности [20]



Таблица 2. Показатели длительности госпитализации в зависимости от послеоперационных осложнений

Показатель	Категории	Койко-дни			p
		Me	Q25-Q75	n	
Осложнения, согласно классификации Клавьяна – Диндо	Нет осложнений	4	2–8	1331	< 0,001 p1 ст. – нет осложнений; < 0,001 p2 ст. – нет осложнений; < 0,001 p4 ст. – нет осложнений; < 0,001 p2 ст. – 1 ст. < 0,001 p4 ст. – 1 ст. 0,028
	1-я степень	8	5–12	995	
	2-я степень	9	6–14	595	
	3-я степень	57	57–57	1	
	4-я степень	20	11–21	13	
	5-я степень	55	29–81	2	
ACVE	Нет	6	3–10	2545	< 0,001
	Есть	11	7–17	392	
MACE	Нет	7	3–11	2932	0,012
	Есть	21	21–21	5	
ЭКГ ST-T	Нет	7	3–11	2868	< 0,001
	Есть	11	7–20	69	
СН	Нет	7	3–11	2917	< 0,001
	Есть	18	10–24	20	
Аритмии	Нет	7	3–10	2862	< 0,001
	Есть	14	10–21	75	
АД (эпизоды гипотонии или гипертонии)	Нет	7	3–10	2751	< 0,001
	Есть	9	7–14	186	
ЦВО	Нет	7	3–11	2932	< 0,001
	Есть	21	20–21	5	
Делирий	Нет	7	3–11	2927	0,002
	Есть	14	9–22	10	
ТЭО	Нет	7	3–11	2904	< 0,001
	Есть	16	11–22	33	

ти (0,9%), впервые зарегистрированных клинически значимых эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) (0,9%). При этом первые три осложнения были причиной 44,9% летальных исходов [1]. В исследовании с участием пациентов старше 65 лет с кардиальными заболеваниями установлено, что пациенты с любыми отклонениями на ЭКГ имели повышенный риск развития ССО после плановых абдоминальных операций [1]. В исследовании BASEL-PMI (Basel Incidence, Patient Characteristics, Outcome and Possible Strategies to Improve Outcome of Perioperative Myocardial Injury After Non-cardiac Surgery) отмечено, что у пациентов, перенесших внесердечную операцию, развитие миокардиального повреждения ассоциируется с увеличением 30-дневной смертности, по сравнению с пациентами без данного осложнения (8,9 и 1,5% соответственно) [13]. Ряд исследователей отмечают увеличение частоты развития ФП после некардиальных операций в 0,8–28% случаев. При этом наблюдается влияние этого нарушения ритма на трехкратное увеличение риска развития инсульта в течение

30 дней и 30-дневной смерти от всех причин [14]. Инсульт ассоциированный с ФП у пациентов, подвергшихся экстракардиальным операциям развивается чаще, чем у пациентов, перенесших операцию на сердце, в частности, аорто-коронарного шунтирования (отношение рисков (ОР) 2,00; 95% ДИ 1,70–2,35 и ОР 1,20; 95% ДИ 1,07–1,34 соответственно) [15]. Послеоперационная ФП связана с увеличением длительности пребывания в стационаре и экономических затрат [16]. Нередко без должного внимания и адекватной медикаментозной коррекции остаются колебания АД в периоперационном периоде, в частности среднее АД < 65 мм рт. ст. интраоперационно или АД < 90 мм рт. ст. в палатах интенсивной терапии. Тем не менее в рандомизированных исследованиях отмечаются сильные корреляции между гипотензией и повреждением миокарда, острым повреждением почек и смертью [17]. Оценка риска развития кровотечения или тромботических осложнений особенно актуальна у пациентов с кардиальными заболеваниями в периоперационном периоде при некардиальных вмешательствах и требует участия мультидисциплинарной бригады для выработки тактики ведения пациентов с соблюдением баланса в коррекции системы гемостаза [18, 19]. С одной стороны, прием антитромбоцитарных, антикоагулянтных препаратов наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами в периоперационном периоде нередко увеличивает риск кровотечения, с другой - преждевременное прекращение двойной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии после имплантации коронарного стента способно привести к тромбообразованию и желудочно-кишечному кровотечению. Как показывают результаты исследования, несмотря на проводимую профилактику тромбообразований, более чем у 9 млн пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам, доля фатальных ТЭО с 2005 по 2013 г. снизилась с 9,2 до 6,9%, но выросла доля нефатальных ТЭО с 0,09 до 0,1%. Развитие ТЭО ассоциируется с увеличением срока госпитализации с 3 до 11 дней и увеличением смертности до 8,2% по сравнению с 1,5% у пациентов без ТЭО [19]. Гипо- и гипертензия рассматривается в числе основных причин послеоперационного делирия. Послеоперационный делирий диагностируют в 12–35% случаев, что коррелирует с увеличением продолжительности стационарного лечения, 3%-ной смертностью в течение 60 дней после операции при плановых некардиальных операциях. Очевидно то, что выделение ACVE и расширенного спектра цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений способствовало бы проведению новых проспективных исследований для выявления факторов риска данных осложнений, организации мер предупреждения, своевременного лечения, повышению эффективности некардиального оперативного вмешательства, снижению экономических затрат на лечение и повторные операции.





## Заключение

Как показывает анализ литературы, проблема регистрации и оценки хирургических осложнений актуальна для хирургов всех профилей. Скрупулезность учета осложнений, к сожалению, редкая, но крайне важная характеристика работы современной хирургической клиники. Трудность анализа осложнений в нейро-, ангио- и кардиохирургии заключается в отсутствии единого подхода, одобренного профессиональным сообществом. Основными проблемами, связанными с регистрацией ПО в нейро-, ангио- и кардиохирургии, являются отсутствие однозначной терминологии и классификаций, а также неясное разграничение понятий «осложнение», «последствие» и «исход». Очевидно, что абсолютно все отклонения от обычно протекающего послеоперационного периода должны исходно рассматриваться как потенциальные осложнения, даже если они протекают бессимптомно и спонтанно разрешаются. Любое неблагоприятное событие независимо от того, хирургическое оно или нехирургическое, должно учитываться в системе регистрации. Термины «послеоперационные церебральные или кардиальные осложнения» не имеют стандартного определения и в разных исследованиях используются вариательно. Отсутствие стандартных подходов к учету ПО ставит под сомнение возможность обоснованно использовать для сравнения результаты исследований и показатели различных медицинских организаций. Многочисленные, но при этом разрозненные исследования

свидетельствуют о клинических и экономических последствиях послеоперационных осложнений независимо от локализации, а проводимые мероприятия направлены на снижение частоты МАСЕ. В данном исследовании мы впервые под понятием послеоперационные ССО (АСВЕ) объединили любые отклонения в деятельности цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем в послеоперационном периоде. Расширили понятие послеоперационных нейро-/цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, внесли в категорию АСВЕ совокупность любых отклонений в полиорганной деятельности в послеоперационном периоде, подчеркнули не только клиническую значимость этих отклонений, но и экономическую целесообразность учета АСВЕ. Установлено, что частота развития АСВЕ значительно превышает МАСЕ, причем тенденция снижения МАСЕ не распространяется на многие другие АСВЕ, частота которых остается на прежнем уровне или имеет тенденцию к росту. Развитие любых АСВЕ приводит к удлинению стационарного лечения и неминуемо влечет за собой рост экономических затрат на лечение. Именно поэтому необходимо учитывать ПО исходя из более широкого спектра АСВЕ, не ограничиваясь МАСЕ. ☞

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Barach P., Small S.D. Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. *BMJ*. 2000; 320 (7237): 759–763.
2. Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что мы о них знаем? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 90–97.
3. Bonsanto M.M., Hamer J., Tronnier V., Kunze S. A complication conference for internal quality control at the Neurosurgical Department of the University of Heidelberg. *Acta Neurochir. Suppl.* 2001; 78: 139–145.
4. Helmrich R.L. On error management: lessons for aviation. *BMJ*. 2000; 320 (7237): 781–785.
5. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213.
6. Graefen M. The modified Clavien system: a plea for a standardized reporting system for surgical complications. *Eur. Urol.* 2010; 57 (3): 387–389.
7. Геселевич А.М. Научное, литературное и эпистолярное наследие Николая Ивановича Пирогова. М.: Медгиз, 1956; 261.
8. Codman E.A. A study in hospital efficiency: as demonstrated by the case report of the first five years of a private hospital. Boston, MA: Thomas Todd Co; 1918–1920; 162.
9. Clavien P.A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classifications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992; 111 (5): 518–526.
10. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевню В.А и др. Последствия черепно-мозговой травмы. *Судебная медицина*. 2016; 2 (4): 4–20.
11. Pettker C.M. Systematic approaches to adverse events in obstetrics, Part I: Event identification and classification. *Semin. Perinatol.* 2017; 41(3): 151–155.
12. Houkin K., Baba T., Minamida Y., et al. Quantitative analysis of adverse events in neurosurgery. *Neurosurgery*. 2009; 65 (3): 587–594.
13. Lebude B., Yadla S., Albert T., et al. Defining ‘complications’ in spine surgery: neurosurgery and orthopedic spine surgeons’ survey. *J. Spinal Disord. Tech.* 2010; 23 (8): 493–500.
14. Landriel Ibañez F.A., Hem S., Ajler P., et al. A new classification of complications in neurosurgery. *World Neurosurg.* 2011; 75 (5–6): 709–715.



15. Manekk R.S., Gharde P., Gattani R., et al. Surgical complications and its grading: a literature review. *Cureus*. 2022; 14 (5): e24963.
16. Patel A.S., Bergman A., Moore B.W., et al. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2013; 11: 577–592.
17. Bosco E., Hsueh L., McConeghy K.W., et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med. Res. Methodol.* 2021; 21 (1): 241.
18. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. *JAMA*. 2020; 324 (3): 279–290.
19. Peterson B.R., Cotton A., Foy A.J. Reevaluating the cardiac risk of noncardiac surgery using the national surgical quality improvement program. *Am. J. Med.* 2021; 134 (12): 1499–1505.
20. Усачев Д.Ю., Назаренко А.Г., Шиманский В.Н. и др. Мониторинг послеоперационных осложнений в нейрохирургической клинике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 40–45.

## Analysis of Postoperative Complications in the Cardio- and Neuro-Angiosurgical Clinic: What Remains Out of Sight

D.Yu. Usachev<sup>1</sup>, B.S. Dombaanai<sup>2</sup>, A.N. Lischuk<sup>3</sup>, O.Sh. Oynotkinova<sup>2,4</sup>, A.G. Nazarenko<sup>5</sup>, V.N. Shimansky<sup>1</sup>, N.A. Kononov<sup>1</sup>, O.I. Sharipov<sup>1</sup>, G.V. Danilov<sup>1</sup>, M.A. Stepanyan<sup>6</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow

<sup>3</sup> National Medical Research Center for High Medical Technologies – A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation

<sup>4</sup> Russian State Social University

<sup>5</sup> N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics

<sup>6</sup> Clinical hospital № 1 of Department of Presidential Affairs

Contact person: Bayir S. Dombaanai, DombaanayBS@zdrav.mos.ru

*The problem of analyzing postoperative complications in cardio- and neurosurgical clinics remains debatable, this requires the development of technology for recording postoperative adverse events, as well as the creation of a classification scheme for postoperative complications. Unified approaches to the analysis of complications will allow you to generate reports in a single key using the same criteria, thereby providing the opportunity to assess and predict the frequency and potential causes of certain complications in the early and long-term periods, both in the same clinic at different time intervals and between different medical organizations. The objectives of all cardio- and neuro-surgical clinics are to reduce the number of complications and improve treatment outcomes.*

**Purpose** to evaluate any deviations from normal criteria in the activity of the cerebral and cardiovascular systems in the postoperative period, the frequency of occurrence and the effect on the course of the postoperative period.

**Material and methods.** The study included 2267 patients. The estimated endpoints of the study were postoperative cerebrovascular and cardiovascular complications. Any cerebrovascular and cardiovascular complications made up the ACVE (any cardio-vascular events) group. The statistical analysis was carried out using the StatTech v. 3.1.6 program.

**Results.** Along with the IACE (major acute coronary events, major adverse cardiac events, major adverse cardiovascular events), an analysis of deviations from normal values in the activity of the cerebral and cardiovascular systems in the postoperative period was carried out: the dynamics of the electroencephalogram (EEG), ST-T on the electrocardiogram, the development of acute or decompensation of chronic cerebral insufficiency, the development of cerebrovascular complications, postoperative delirium, cognitive disorders or heart failure (HF), cardiac arrhythmias and conduction disorders, the development of episodes of hypotension or hypertension, bleeding, thromboembolic complications (TEO). On average, two or more MTRS were registered. A comparison of the duration of hospitalization of patients with ACVE, in particular with MAS, ST-T on an electrocardiogram, HF, arrhythmia, episodes of hypotension or hypertension, bleeding, feasibility study, EEG abnormalities, according to ultrasound diagnostics of the main vessels of the brain, cerebrovascular complications, delirium and cognitive disorders in comparison with groups of patients without such complications revealed statistically significant differences. ACVE averaged 1/4 of all postoperative complications and 2/3 of complications of the 2nd-5th degree according to the Clavien – Dindo classification for cerebrovascular and cardiovascular complications.

**Conclusion.** We expanded the concept of cerebrovascular and cardiovascular complications, combined in ACVE the totality of any deviations in the activity of the cerebrovascular and cardiovascular systems in the postoperative period, emphasized not only the clinical significance of these deviations, but also the economic feasibility of accounting for ACVE. **Keywords:** postoperative complications, neurosurgery, cardiac surgery, cerebrovascular and cardiovascular complications, technology of registration of complications, adverse events

**Keywords:** postoperative complications, neurosurgery, cardiac surgery, cerebrovascular, cardiovascular, technology of registration of complications, adverse events



# 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**



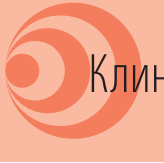
**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>





<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр терапии  
и профилактической  
медицины

# Ортостатическая и постпрандиальная гипотензия: есть ли взаимосвязь?

С.Г. Канорский<sup>1</sup>, Ф.А. Коваленко<sup>1</sup>, М.Н. Мамедов<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Федор Андреевич Коваленко, fedor-kovalenko1990@mail.ru

Для цитирования: Канорский С.Г., Коваленко Ф.А., Мамедов М.Н. Ортостатическая и постпрандиальная гипотензия: есть ли взаимосвязь? Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-52-57

**Цель** – определить взаимосвязь ортостатической гипотензии (ОГ), постпрандиальной гипотензии (ППГ) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от схем антигипертензивной терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 230 пациентов в возрасте 60–74 года с гипертонической болезнью стадии II: 114 пациентов получали фиксированную комбинацию двух препаратов, включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприл и блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин, 116 больных – фиксированную комбинацию периндоприла и бета-адреноблокатора (БАБ) биспролола. Всем пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (АД), рассчитывался риск падений по шкале Морсе, проводилось функциональное тестирование с помощью ортостатической пробы (определение уровня АД через семь минут в горизонтальном положении и через 1–3 минуты после перехода в вертикальное положение). Кроме того, измеряли АД через 15, 30, 60 и 120 минут после дневного приема пищи.

**Результаты.** В группе больных АГ, получавших комбинацию иАПФ + БАБ, значительно чаще регистрировались ОГ ( $p = 0,038$ ) и ППГ ( $p = 0,043$ ), существенно выше был балл при расчете риска падений по шкале Морсе ( $p = 0,028$ ). Выявлена тенденция более частой встречаемости ОГ и ППГ у больных пожилого возраста, получавших терапию комбинацией иАПФ + БАБ ( $p = 0,187$ ). ППГ без ОГ, напротив, чаще регистрировалась на фоне терапии комбинацией иАПФ + БКК ( $p = 0,253$ ). Для получения статистически значимых различий необходимо исследование с увеличением количества наблюдений. ППГ значительно чаще развивалась в течение 60 минут после приема пищи у пациентов, получавших терапию комбинацией иАПФ + БАБ, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии иАПФ + БКК ( $p = 0,039$ ). В группе иАПФ + БАБ ППГ существенно чаще регистрировалась в течение первых 60 минут по сравнению с периодом 60–120 минут после приема пищи ( $p < 0,001$ ). Аналогичные данные получены при анализе временного отрезка развития ППГ после приема пищи у пациентов, у которых регистрировалась и ППГ, и ОГ.

**Заключение.** У пожилых пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию иАПФ + БАБ, чаще регистрируются ОГ и ППГ по сравнению с пациентами с АГ, принимающими иАПФ + БКК. При наличии ОГ повышен риск развития и ППГ. Риск развития ППГ на фоне терапии иАПФ + БАБ выше в первые 60 минут после приема пищи.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, постпрандиальная гипотензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы

Ортостатическая гипотензия (ОГ), определяемая как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на  $\geq 20$  мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на  $\geq 10$  мм рт. ст. в течение трех минут после перехода в горизонтальное положение, часто встречается у пожилых людей [1]. Ее наличие свидетельствует о недостаточности компенсаторных вегетативных

механизмов, которые обычно поддерживают нормальное АД, чаще всего вследствие системных заболеваний, вызывающих вегетативные невропатии (например, сахарный диабет, амилоидоз, аутоиммунные или паранеопластические нарушения), или нейродегенеративных нарушений (вегетативная недостаточность, болезнь Паркинсона и множественная системная атрофия) [2].



В 1935 г. S. Gladstone выявил и описал состояние у пациента с артериальной гипертензией (АГ), у которого уровень АД снизился с 185/120 до 140/80 мм рт. ст. после еды. В 1977 г. постприандиальная гипотензия (ППГ) была официально признана медицинской проблемой [3].

Многие ученые определяют ППГ как снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. в течение двух часов после приема пищи [4]. Это определение сравнимо с определением ОГ. Когда САД снижается после еды до 90 мм рт. ст., у пациентов нередко появляются симптомы, связанные с нарушением мозгового кровообращения [5]. Совокупное воздействие множества факторов (прием лекарственных средств, изменение позы и т.д.) до, во время и после приема пищи может влиять на клиническую оценку постприандиальных показателей АД.

ППГ встречается у 24–33% пожилых людей и примерно у 50% лиц, страдающих необъяснимыми обмороками [6], часто наблюдается у пациентов с сопутствующей патологией, такой как сердечно-сосудистые заболевания, вегетативная недостаточность, сахарный диабет, параплегия и почечная недостаточность. Однако понимание механизмов и клинического значения ППГ, ее взаимосвязи с ОГ ограничено отсутствием стандартизированного определения ППГ и незначительным количеством проведенных исследований.

*Цель* – установить взаимосвязь ОГ и ППГ у пожилых пациентов с АГ в зависимости от схем антигипертензивной терапии.

## Материал и методы

Обследовано 230 пациентов в возрасте 60–74 лет с гипертонической болезнью стадии II. В зависимости от антигипертензивной терапии больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 114 пациентов (56 мужчин и 58 женщин), получавших один раз в сутки утром фиксированную комбинацию двух препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла 2,5–10 мг (в среднем 5,5 мг) и блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина 5–10 мг (в среднем 6,8 мг). Вторую группу составили 116 больных (58 мужчин и 58 женщин), принимавших в качестве антигипертензивной терапии один раз в сутки утром фиксированную комбинацию двух препаратов – иАПФ периндоприла 2,5–10 мг (в среднем 5,7 мг) и бета-адреноблокатора (БАБ) бисопролола 5–10 мг (в среднем 7,8 мг).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования от 31 мая 2022 г. № 110 одобрен Независимым этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета. До включения в исследование все участники дали письменное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- ✓ установленный диагноз клапанного порока сердца, кардиомиопатии;
- ✓ предшествовавшая реваскуляризация артерий;
- ✓ противопоказания к применению БАБ (синоатриальная, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, синдром слабости синусового узла, бронхиальная астма);

- ✓ острое нарушение мозгового/коронарного кровообращения в предшествовавшие шесть месяцев;
- ✓ сахарный диабет;
- ✓ системный аутоиммунный процесс;
- ✓ хронические инвалидизирующие заболевания;
- ✓ злокачественные заболевания;
- ✓ инфекционные заболевания на момент включения в исследование;

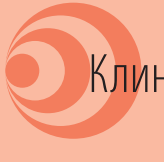
✓ невозможность соблюдения режима исследования. Всем пациентам выполнялись общеклиническое и антропометрическое исследования – измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, массы тела, окружности талии и бедер. Проводились лабораторная и электрокардиографическая диагностика, суточное мониторирование АД (СМАД). ЧСС фиксировали в состоянии покоя за 15 минут до проведения ортостатической пробы. Рассчитывали риск падений по шкале Морсе, проводили функциональное тестирование с помощью ортостатической пробы (определение уровня АД через семь минут в горизонтальном положении и через 1–3 минуты после перехода в вертикальное положение). Положительным результатом ортостатической пробы считали снижение САД  $\geq$  20 мм рт. ст. и ДАД  $\geq$  10 мм рт. ст. Кроме того, измеряли АД через 15, 30, 60 и 120 минут после дневного приема пищи. Диагностическим уровнем ППГ считали снижение САД более 20 мм рт. ст. в любой из запланированных временных интервалов после приема пищи.

При СМАД оценивали не только величину, но и индекс времени пониженного АД. В качестве пониженного АД днем рассматривали показатели САД менее 130 мм рт. ст. и ДАД менее 70 мм рт. ст. Учитывая отсутствие в литературе четких критериев пониженного АД ночью по СМАД для пациентов старше 65 лет и физиологическую норму снижения САД и ДАД в ночные часы не более 20%, пониженным считали САД менее 105 мм рт. ст. и ДАД менее 55 мм рт. ст.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 10.0, StatSoft, USA. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна – Уитни для независимых выборок и критерий Уилкоксона – для зависимых. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей применяли критерий  $\chi^2$ . Для выявления факторов, значимо влияющих на развитие ОГ, рассчитывали отношение шансов (ОШ). При сравнении исследуемого показателя в группах статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На первом этапе исследования анализировали показатели обследованных пациентов в зависимости от применяемой антигипертензивной терапии (табл. 1). В группе больных АГ, получавших комбинацию иАПФ + БАБ, значимо чаще регистрировались ОГ ( $p = 0,038$ ) и ППГ ( $p = 0,043$ ), существенно выше был балл при расчете риска падений по шкале Морсе ( $p = 0,028$ ). По данным СМАД, на фоне терапии комбинацией иАПФ + БАБ индекс времени пониженного ДАД днем ( $p = 0,014$ )



**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Группа 1 (n = 114; иАПФ + БКК)	Группа 2 (n = 116; иАПФ + БАБ)	p
Мужчины/женщины, абс. (%)	56/58 (49,1/50,9)	58/58 (50,0/50,0)	0,912
Возраст, лет	67 [64; 71]	67 [64; 70]	0,814
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,1 [25,0; 27,7]	25,8 (24,3; 27,4)	0,723
ЧСС	72 [66; 80]	69 [65; 72]	0,243
САД в положении лежа, мм рт. ст.	125 [120; 130]	126 [121; 131]	0,585
САД в положении стоя, мм рт. ст.	117 [112; 122]	116 [111; 122]	0,352
ДАД в положении лежа, мм рт. ст.	80 [75; 85]	80 [75; 85]	0,848
ДАД в положении стоя, мм рт. ст.	75 [65; 70]	75 [65; 70]	0,852
Развитие ОГ, абс. (%)	25 (21,9)	39 (33,6)	0,038
Развитие ППГ, абс. (%)	19 (16,7)	31 (26,7)	0,043
ИВпСАДд, %	21 [11; 30]	24 [13; 30]	0,097
ИВпДАДд, %	15 [10; 21]	22 [12; 29]	0,014
ИВпСАДн, %	15 [8; 23]	25 [13; 32]	0,007
ИВпДАДн, %	12 [6; 17]	24 [13; 31]	0,001
Шкала Морсе, балл	19 [11; 26]	32 [25; 40]	0,028

Примечание. ИВпСАДд – индекс времени пониженного систолического артериального давления днем. ИВпДАДд – индекс времени пониженного диастолического артериального давления днем. ИВпСАДн – индекс времени пониженного систолического артериального давления ночью. ИВпДАДн – индекс времени пониженного диастолического артериального давления ночью.

**Таблица 2. Частота встречаемости ОГ и ППГ в зависимости от проводимой антигипертензивной терапии**

Вариант развития гипотензивных состояний	Группа 1 (ОГ; n = 25; иАПФ + БКК)	Группа 2 (ОГ; n = 39; иАПФ + БАБ)	p
Развитие ОГ + ППГ, абс. (%)	14 (56,0)	29 (74,4)	0,187
Развитие ППГ без ОГ, абс. (%)	5 (20,0)	2 (5,1)	0,253
Развитие ОГ без ППГ, абс. (%)	6 (24,0)	10 (25,6)	0,842

**Таблица 3. Время развития ППГ после приема пищи в зависимости от проводимой антигипертензивной терапии**

Время развития ППГ после приема пищи	Группа 1 (ППГ; n = 19; иАПФ + БКК)	Группа 2 (ППГ; n = 31; иАПФ + БАБ)	p
15 минут, абс. (%)	4 (21,1)	11 (35,5)	0,154
30 минут, абс. (%)	6 (31,6)	15 (48,4)	0,082
15+30 минут, абс. (%)	10 (52,6)	26 (83,9)	0,039
60 минут, абс. (%)	6 (31,6)	4 (12,9)	0,218
120 минут, абс. (%)	3 (15,8)	1 (3,2)	0,367
60+120 минут, абс. (%)	9 (47,4)	5 (16,1)*	0,039

\* p < 0,001 по сравнению с развитием ППГ через 30 и 60 минут после приема пищи.

**Таблица 4. Время развития ППГ после приема пищи у пациентов с ППГ и ОГ в зависимости от проводимой антигипертензивной терапии**

Время развития ППГ после приема пищи	Группа 1 (ППГ + ОГ; n = 14; иАПФ + БКК)	Группа 2 (ППГ + ОГ; n = 29; иАПФ + БАБ)	p
15 минут, абс. (%)	3 (21,4)	11 (37,9)	0,183
30 минут, абс. (%)	3 (21,4)	14 (48,3)	0,042
15 + 30 минут, абс. (%)	6 (42,8)	25 (86,2)	0,029
60 минут, абс. (%)	5 (35,7)	3 (10,3)	0,275
120 минут, абс. (%)	3 (21,4)	1 (3,4)	0,318
60 + 120 минут, абс. (%)	8 (57,2)	4 (13,8)*	0,029

\* p < 0,001 по сравнению с развитием ППГ через 30 и 60 минут после приема пищи.

и ночью (p = 0,001), индекс времени пониженного САД ночью (p = 0,007) были значимо выше, чем при использовании иАПФ + БКК.

На втором этапе анализировали взаимосвязь развития ППГ и ОГ в зависимости от схем антигипертензивной терапии (табл. 2), а также временной отрезок после приема пищи, по истечении которого фиксировалось снижение САД более 20 мм рт. ст. у пациентов с ППГ в целом (табл. 3) и пациентов с ППГ и ОГ в частности (табл. 4).

Выявлена тенденция более частой встречаемости ОГ и ППГ у больных пожилого возраста, получавших терапию иАПФ + БАБ (p = 0,187). ППГ без ОГ, напротив, чаще регистрировалась на фоне терапии комбинацией иАПФ + БКК (p = 0,253) (табл. 2). Можно предположить, что при увеличении количества наблюдений эти различия способны стать статистически значимыми.

ППГ значимо чаще развивалась в течение 60 минут после приема пищи у больных, принимавших иАПФ + БАБ, по сравнению с теми, кто получал иАПФ + БКК (p = 0,039). При этом в группе иАПФ + БАБ ППГ существенно чаще регистрировалась в течение первых 60 минут по сравнению в периодом 60–120 минут после приема пищи (p < 0,001) (табл. 3). Аналогичные данные получены при анализе времени развития ППГ после приема пищи у пациентов, у которых регистрировались и ППГ, и ОГ (табл. 4).

## Обсуждение

Патофизиология ППГ многофакторна и в основном включает симпатическую дисфункцию, связанную с нейропатией. У пациентов с болезнью Паркинсона, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью часто не происходит адекватного увеличения сердечного выброса или имеется ослабленный барорефлекторный рефлекс [7]. У лиц с ослабленным барорефлексом не возникает увеличения ЧСС в ответ на резкое падение АД, когда в результате расширения сосудов в органах желудочно-кишечного тракта после приема пищи увеличивается спланхничный кровоток. Данная спланхническая вазодилатация снижает венозный возврат, ударный объем и сердечный выброс. В норме в такой ситуации активируется барорефлекторный механизм для увеличения системного (общего периферического) сосудистого сопротивления и ЧСС для поддержания нормального уровня АД [5]. Эти реакции не развиваются у пожилых людей, страдающих нарушением рефлекторной симпатической активности, и у пациентов с дисфункцией вегетативной нервной системы, что приводит к ППГ [8]. К нарушению рефлекторной симпатической активности потенциально может приводить прием некоторых лекарственных препаратов, в частности альфа и бета-адреноблокаторов [5]. Подобное предположение подтверждается результатами нашего исследования, в котором зафиксирован повышенный риск развития ППГ на фоне антигипертензивной терапии, включающей БАБ. Как известно, у молодых здоровых людей наблюдается умеренная реакция сердечно-сосудистой системы на прием пищи. Ее поступление увеличивает объем





кишечника, и кровь перенаправляется к брыжеечным сосудам. В свою очередь существует опосредованная барорецепторами симпатическая рефлекторная реакция, которая включает увеличение ЧСС, сердечного выброса и общего периферического сопротивления в результате сужения периферических сосудов, в том числе в скелетных мышцах. Сообщалось, что уровень норадреналина (НА) в плазме остается постоянным благодаря эффективному обратному захвату и выведению избытка НА из нервных окончаний. Следовательно, вторичного выброса данного медиатора в плазму не происходит [9]. В итоге уровень САД незначительно повышается или не изменяется.

У здоровых лиц пожилого возраста гемодинамические реакции на прием пищи, как правило, более выражены, чем у молодых здоровых субъектов. С возрастом наблюдается увеличение высвобождения НА из симпатических нервных окончаний в плазму крови [9]. Очевидно, прием пищи создает больший физиологический стресс у пожилых людей, несмотря на стабильный уровень АД.

В отличие от здоровых лиц молодого и пожилого возраста, у пожилых пациентов с вегетативной недостаточностью возникают затруднения с поддержанием исходного уровня АД после приема пищи. Вероятно, это результат неадекватной активности симпатических нервов и/или синаптического высвобождения НА. У пожилых людей с различной степенью вегетативной недостаточности (например, у пациентов с болезнью Паркинсона, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью) наблюдается неадекватная сосудистая реакция на высвобождение НА после еды. Об этом свидетельствует периферическая вазоконстрикция, приводящая к уменьшению системного сосудистого сопротивления, сердечного индекса и выраженному снижению АД [10]. Данный эффект способны усиливать адреноблокаторы, что и продемонстрировано в нашем исследовании.

Хотя у многих пациентов ППГ может протекать бессимптомно, наиболее распространенными признаками этого состояния являются двигательная слабость, головокружение, обмороки, падения, стенокардия, тошнота и нарушения зрения (черные точки в поле зрения, плавающие круги). Пациенты также могут быть не в состоянии ходить или стоять после приема пищи [3]. Описаны транзиторные ишемические атаки у пожилых пациентов на фоне значительного снижения уровня АД после приема пищи с полной редукцией симптомов после возвращения уровня АД к нормальному [7].

Для диагностики ППГ рекомендуется определять уровень АД и ЧСС после пяти минут отдыха до приема пищи [11]. После приема пищи лучше измерять АД и ЧСС каждые десять минут в течение примерно двух часов с помощью автоматического прибора для измерения АД для обеспечения воспроизводимости результатов. У 15% пациентов с ППГ необходимое диагностическое САД (более 20 мм рт. ст.) обычно можно распознать уже через 15 минут после еды. Почти у 70% пациентов оно может быть обнаружено через 30–60 минут после приема пищи [11]. Однако у ряда

пациентов диагностическое снижение уровня АД наблюдается через 75–120 минут после еды [12].

В нашем исследовании в группе терапии иАПФ + БАБ ППГ существенно чаще регистрировалась в течение первых 60 минут по сравнению с периодом 60–120 минут после приема пищи ( $p < 0,001$ ), что согласуется с результатами работ других исследователей. Аналогичные данные получены при анализе времени развития ППГ после приема пищи у пациентов, у которых регистрировались и ППГ, и ОГ. Пока не сообщалось о каких-либо конкретных ограничениях в приеме пищи или калорийности для проведения тестирования. Вероятно, предпочтительно для тестирования использовать блюда с низким содержанием углеводов из-за влияния реактивной гипогликемии, вызванной инсулином. Это может потребовать сопутствующего мониторинга уровня глюкозы в крови [11].

Патогенез ОГ и ППГ имеет сходные механизмы. Обычно переход из горизонтального в вертикальное положение сопровождается перераспределением внутрисосудистого объема. При этом 300–800 мл крови скапливается в нижних конечностях и спланхических венах под действием силы тяжести. Это вызывает временное снижение венозного возврата, уменьшение ударного объема и сердечного выброса (до 40%) и в итоге уровня АД [13]. Активация регулирующих АД рефлексов, исходящих от барорецепторов, расположенных в каротидном синусе и дуге аорты, приводит к стимуляции симпатической нервной системы и снижению активности парасимпатической нервной системы. Как следствие – увеличение ЧСС, венозного возврата, сократимости сердца и сосудистого тонуса. Таким образом, уровни АД восстанавливаются [14].

Поскольку старение предрасполагает к ОГ, особое внимание следует уделять снижению уровня АД при переходе в ортостаз у пожилых людей. Старение может вызвать несколько физиологических изменений, способных изменить адекватную реакцию на ортостаз. У пожилых людей наблюдается нарушение чувствительности адренорецепторов, ослабление реакции сердечного ритма, уменьшение чувствительности барорефлекса и снижение функции вегетативной нервной системы в целом [15]. Сходство патогенеза ОГ и ППГ подтверждают результаты нашего исследования, в котором ОГ, как и ППГ, чаще регистрировалась у пожилых больных с АГ, получавших иАПФ + БАБ.

Сложный патогенез ППГ затрудняет достижение удовлетворительных результатов с помощью только фармакотерапии. Одной из основных стратегий лечения является снижение активности желудка, чтобы задержать попадание продуктов пищеварения в тонкий кишечник. Показано, что задержка опорожнения при умеренном растяжении желудка приводит к увеличению активности симпатических нервов на 200% [5]. Такое усиление симпатической сигнализации может быть эффективным для поддержания уровня АД после приема пищи. Следовательно, более частое употребление небольших порций пищи и большего количества воды может способствовать защитному растяжению желудка и замедлению его опорожнения [5].



Употребление воды перед едой способно уменьшить снижение уровня АД после приема пищи. Показано, что у пациентов с вегетативной недостаточностью употребление 350–480 мл воды приводит к повышению САД на 20 мм рт. ст. [16]. Выраженность ППГ у пациентов с вегетативной недостаточностью снижается после шести небольших по сравнению с тремя большими приемами пищи [17].

Кроме того, десятиминутная ходьба умеренной интенсивности, аэробные упражнения примерно через 20 минут после завтрака могут снижать риск развития ППГ. Среднее САД повышается на  $18 \pm 4$  мм рт. ст. во время постпрандиальной тренировки, но снижается до уровня перед тренировкой через десять минут после прекращения нагрузки [18]. Эти данные подтверждают, что физические упражнения после приема пищи полезны для профилактики и лечения ППГ.

Кофеин, антагонист аденозиновых рецепторов, используется для стимуляции симпатической нервной системы. Кофеин поддерживает уровень АД, вызывая вазоконстрикцию. Его следует применять перед приемом пищи в первой половине дня (завтрак или обед) и избегать употребления в вечернее время (ужин), чтобы предотвратить нарушение сна. Хотя результаты исследований с использованием кофеина противоречивы, его дозы от 60 до 200 мг перед приемом пищи, вероятно, предотвращают ППГ у ряда пациентов [19].

Акарбоза является ингибитором альфа-глюкозидазы, который может быть полезен для задержки опорожнения желудка. Акарбоза действует путем ингибирования ферментов, необходимых для переваривания углеводов, тем самым уменьшая количество частиц, образующихся в виде продуктов переваривания, транспортируемых в двенадцатиперстную кишку после приема пищи [20]. Акарбоза потенциально эффективна, поскольку богатыми углеводами продукты, попадая в двенадцатиперстную кишку, ускоряют опорожнение желудка, в то время как продукты переваривания липидов и белков замедляют его. По данным метаанализа, акарбоза ограничивает снижение уровней САД и ДАД после приема пищи и, следовательно, эффективна в профилактике ППГ [20].

ППГ в широком смысле определяется как снижение уровня САД на  $\geq 20$  мм рт. ст. в течение двух часов после приема пищи. Стандартизированное определение ППГ еще предстоит сформулировать. Точные механизмы развития ППГ не до конца изучены и в значительной степени основаны на экстраполяции знаний о вегетативной недостаточности ОГ. ППГ, по-видимому, связана с нарушением регуляции симпатической нервной системы и может развиваться у пациентов с нарушенной способностью увеличивать сердечный выброс из-за сердечной недостаточности или ослабленного барорефлекса.

Современные знания о ППГ находятся на уровне предположений в связи с ограниченным количеством проведенных исследований, обычно с небольшой выборкой и отсутствием групп сравнения. Необходимы более масштабные исследования, чтобы разработать действенный инструмент для диагностики и оценки пациентов с подозрением на ППГ и оптимизировать алгоритм их ведения.

Современные знания о ППГ находятся на уровне предположений в связи с ограниченным количеством проведенных исследований, обычно с небольшой выборкой и отсутствием групп сравнения. Необходимы более масштабные исследования, чтобы разработать действенный инструмент для диагностики и оценки пациентов с подозрением на ППГ и оптимизировать алгоритм их ведения.

## Выводы

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

1. У пожилых пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию иАПФ + БАБ, чаще регистрируются ОГ и ППГ по сравнению с пациентами, принимающими иАПФ и БКК. Соответственно у больных с АГ, имеющих повышенный риск развития гипотензивных состояний на фоне антигипертензивной терапии, в отсутствие прямых показаний к назначению БАБ (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и т.д.) целесообразно добавлять к иАПФ БКК.

2. У пациентов с АГ при наличии ОГ повышен риск развития и ППГ и наоборот. Поэтому при выявлении одного из данных состояний на фоне антигипертензивной терапии рекомендуется проведение диагностических мероприятий, направленных на выявление другой патологии.

3. Риск развития ППГ на фоне терапии иАПФ + БАБ выше в первые 60 минут после приема пищи. Именно поэтому при высоком риске развития ППГ рекомендуется соответствующая профилактика (5–6-кратный прием пищи небольшими порциями с достаточным потреблением воды, употребление кофе и умеренная физическая нагрузка после приема пищи в отсутствие противопоказаний), а также профилактика падения (горизонтальное положение пациента в течение 60 минут после приема пищи, если есть противопоказания к употреблению кофе или умеренной физической нагрузке). ☺

## Литература

1. Vidal-Petiot E., Pathak A., Azulay J.P., et al. Orthostatic hypotension: review and expert position statement. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2024; 180 (1–2): 53–64.
2. Park J.W., Okamoto L.E., Biaggioni I. Advances in the pathophysiology and management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Curr. Hypertens Rep.* 2022; 24 (3): 45–54.
3. Huang L., Cheng L., Xie X., et al. Non-pharmacological interventions for older adults with postprandial hypotension: a scoping review. *J. Clin. Nurs.* 2023; 32 (17–18): 5974–5987.
4. Van Orshoven N.P., Jansen P.A., Oudejans L., et al. Postprandial hypotension in clinical geriatric patients and healthy elderly: prevalence related to patient selection and diagnostic criteria. *J. Aging. Res.* 2010; 2010: 243752.
5. Shibao C.A., Biaggioni I. Management of orthostatic hypotension, postprandial hypotension, and supine hypertension. *Semin. Neurol.* 2020; 40 (5): 515–522.



6. Jang A. Postprandial Hypotension as a risk factor for the development of new cardiovascular disease: a prospective cohort study with 36 month follow-up in community-dwelling elderly people. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 345.
7. Pavelić A., Krbot Skorić M., Crnošija L., Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin. Auton. Res.* 2017; 27 (4): 263–271.
8. Mitro P., Feterik K., Lenártová M., et al. Humoral mechanisms in the pathogenesis of postprandial hypotension in patients with essential hypertension. *Wien Klin. Wochenschr.* 2001; 113 (11–12): 424–432.
9. Ali Abdelhamid Y., Weinel L.M., Hatzinikolas S., et al. Autonomic function, postprandial hypotension and falls in older adults at one year after critical illness. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (1): 53–62.
10. Senmaru T., Osaka T., Okada H., et al. Asymptomatic postprandial hypotension in patients with diabetes: the KAMOGAWA-HBP study. *J. Diabetes Investig.* 2021; 12 (5): 837–844.
11. Abbas R., Tanguy A., Bonnet-Zamponi D., et al. New simplified screening method for postprandial hypotension in older people. *J. Frailty Aging.* 2018; 7 (1): 28–33.
12. Puisieux F., Bulckaen H., Fauchais A.L., et al. Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncope. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55 (9): M535–M540.
13. Kanjwal K., George A., Figueredo V.M., Grubb B.P. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2015; 16 (2): 75–81.
14. Jordan J., Ricci F., Hoffmann F., et al. Orthostatic hypertension: critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension.* 2020; 75 (5): 1151–1158.
15. Parashar R., Amir M., Pakhare A., et al. Age related changes in autonomic functions. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (3): CC11–CC15.
16. Deguchi K., Ikeda K., Sasaki I., et al. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J. Neurol.* 2007; 254 (6): 735–740.
17. Trahair L.G., Horowitz M., Jones K.L. Postprandial hypotension: a systematic review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (6): 394–409.
18. Nair S., Visvanathan R., Gentilcore D. Intermittent walking: a potential treatment for older people with postprandial hypotension. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015; 16 (2): 160–164.
19. Furukawa K., Suzuki T., Ishiguro H., et al. Prevention of postprandial hypotension-related syncope by caffeine in a patient with long-standing diabetes mellitus. *Endocr. J.* 2020; 67 (6): 585–592.
20. Dieffenbach S.S., Shoval H.A. Treatment of postprandial hypotension with acarbose in an adult with cervical spinal cord injury: a case report. *Spinal Cord Ser. Cases.* 2023; 9 (1): 56.

### Orthostatic and Postprandial Hypotension: Does Any Interconnection Exist?

S.G. Kanorskiy<sup>1</sup>, F.A. Kovalenko<sup>1</sup>, M.N. Mamedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Contact person: Fedor A. Kovalenko, fedor-kovalenko1990@mail.ru

*Purpose to determine the interconnection between orthostatic hypotension (OH) and postprandial hypotension (PPH) in elderly patients with arterial hypertension (AH) depending on the antihypertensive therapy regimens.*

*Material and methods. The study included 230 patients, aged 60 to 74 years, with the 2<sup>nd</sup> stage hypertension: 114 patients received a fixed combination of two drugs, including angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) perindopril and calcium channel blocker (CCB) amlodipine, and 116 patients - a fixed combination of perindopril and beta-blocker (BB) bisoprolol. All patients underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, the risk of falls was calculated using the Morse scale, and functional testing was performed using an orthostatic test (determining the blood pressure level after 7 minutes in a horizontal position and 1–3 minutes after moving to a vertical position). BP was also measured 15, 30, 60 and 120 minutes after lunch.*

*Results. OH ( $p = 0.038$ ) and PPH ( $p = 0.043$ ) were significantly more often recorded in the group of patients with hypertension receiving a combination of ACEI + BB; the score, when calculating the risk of falls according to the Morse scale, was significantly higher ( $p = 0.028$ ).*

*A tendency was revealed for a more frequent occurrence of OH and PPH in elderly patients receiving therapy with a combination of ACEI + BB ( $p = 0.187$ ). PPH without OH, on the contrary, was more often recorded during therapy with a combination of ACEI and CCBs ( $p = 0.253$ ). To obtain statistically significant differences, a study with a larger number of observations is necessary. PPH significantly more often developed within 60 minutes after a meal in patients receiving therapy with a combination of ACEI and BB compared to patients on therapy with ACEI and BBs, during the first 60 minutes compared to the period of 60–120 minutes after a meal ( $p < 0.001$ ). Similar data were obtained when analyzing the time of PPH development after a meal in patients who had both PPH and OH.*

*Conclusion. OH and PPH are more often recorded in elderly patients with hypertension receiving antihypertensive therapy with ACEI and BBs, compared to treatment of hypertension with a combination of ACEI and CCBs. In the presence of OH, the risk of developing PPH is increased. The risk of developing PPH against the background of therapy with ACEI and BBs is higher in the first 60 minutes after eating.*

**Keywords:** arterial hypertension, orthostatic hypotension, postprandial hypotension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, beta-blockers





# Влияние частоты сердечных сокращений на риск развития ортостатической гипотензии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией

Ф.А. Коваленко, С.Г. Канорский

Адрес для переписки: Коваленко Федор Андреевич, fedor-kovalenko1990@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Ф.А., Канорский С.Г. Влияние частоты сердечных сокращений на риск развития ортостатической гипотензии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 58–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-58-62

**Цель** – оценить риск развития ортостатической гипотензии (ОГ) в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пола на фоне лечения артериальной гипертензии фиксированной комбинацией препаратов, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокатор кальциевых каналов (БКК).

**Материал и методы.** Обследовано 114 пациентов (56 мужчин и 58 женщин) в возрасте 60–74 лет с гипертонической болезнью стадии II, получавших в качестве антигипертензивной терапии фиксированную комбинацию двух препаратов – иАПФ периндоприла 2,5–10 мг утром и БКК амлодипина 5–10 мг утром. Всем пациентам выполняли суточное мониторирование артериального давления, рассчитывали риск падений по шкале Морсе, проводили функциональное тестирование с помощью ортостатической пробы (определение уровня артериального давления через семь минут в горизонтальном положении и через 1–3 минуты после перехода в вертикальное положение). ЧСС фиксировали в состоянии покоя за 15 минут до проведения ортостатической пробы.

**Результаты.** ОГ при изменении положения тела развивалась у 21,4% мужчин и 22,4% женщин. В зависимости от ЧСС все больные были распределены на группы 1, 2 и 3-го tertилей. У мужчин в выборку 1-го tertиля ( $n = 19$ ) вошли пациенты с ЧСС менее 69 в минуту, 2-го tertиля ( $n = 19$ ) – с ЧСС 69–78 в минуту, 3-го ( $n = 18$ ) – с ЧСС более 78 в минуту. У женщин в группу 1-го tertиля ( $n = 19$ ) были включены пациентки с ЧСС менее 67 в минуту, 2-го tertиля ( $n = 20$ ) – с ЧСС 67–77 в минуту, 3-го ( $n = 19$ ) – с ЧСС более 77 в минуту. У мужчин ОГ значимо чаще ( $p = 0,028$ ) регистрировалась в группе 1-го tertиля по сравнению с 2-м tertилем. В то же время у женщин ОГ в группе 2-го tertиля выявлялась существенно реже по сравнению с группами 1-го ( $p = 0,019$ ) и 3-го tertилей ( $p = 0,039$ ). Значимым фактором, влияющим на развитие ОГ, является: у мужчин – ЧСС менее 69 в минуту по сравнению с ЧСС выше 69 в минуту (отношение шансов (ОШ) 3,773; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,227–11,356;  $p = 0,026$ ), у женщин – ЧСС менее 67 в минуту и более 77 в минуту по сравнению с ЧСС 67–77 в минуту (ОШ 8,769; 95% ДИ 1,475–52,133;  $p = 0,023$ ).

**Заключение.** Факторами риска развития ОГ у пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне лечения иАПФ и БКК являются: у мужчин ЧСС менее 69 в минуту, у женщин – менее 67 и более 77 в минуту. При назначении антигипертензивной терапии пожилым пациентам необходимо контролировать ЧСС для определения риска развития ОГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, суточное мониторирование артериального давления, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов



**О**ртостатическая гипотензия (ОГ) определяется как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) не менее чем на 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) не менее чем на 10 мм рт. ст. в течение трех минут после изменения положения тела с горизонтального на вертикальное. Это классическая форма ОГ. Если АД снижается после стояния более трех минут, ОГ характеризуется как отсроченная [1]. ОГ может протекать бессимптомно или с клиническими проявлениями, такими как головокружение, общая слабость, предобморочное состояние и обморок, нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, тошнота, учащенное сердцебиение, дрожь в теле, слабость в ногах, когнитивные нарушения, боль в груди по типу стенокардии [2].

Для поддержания нормальных значений АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) необходимы определенные условия. Во-первых, наличие достаточного объема циркулирующей крови (ОЦК). Соответственно гиповолемия, вызванная потерей жидкости или крови, приводит к снижению АД, несмотря на сохранение сосудистых рефлексов. Во-вторых, осуществление рефлекторной регуляции. В поддержании АД при изменении положения тела участвуют две основные группы барорефлексов. Первая группа – артериальные барорефлексы (рефлексы высокого давления) реагируют на изменения АД в артериях (каротидные синусы, дуга аорты). Снижение АД вызывает активацию симпатической нервной системы и угнетение парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению ЧСС и сужению сосудов. Вторая группа рефлексов – венозные барорефлексы (рефлексы низкого давления) реагируют на изменения давления в венах. Увеличение венозного давления приводит к активации парасимпатической нервной системы и угнетению симпатической нервной системы. Как следствие – снижение ЧСС и расширение сосудов. Таким образом, взаимодействие достаточного ОЦК, рефлекторных и гуморальных систем, а также участие крупных сосудистых бассейнов обеспечивают поддержание нормальных значений АД при переходе в вертикальное положение [3, 4].

Кроме измерения уровня АД во время диагностики ОГ важно регистрировать ЧСС. Это помогает выявлять возможный нейрогенный характер ОГ, при котором отсутствует компенсаторное увеличение ЧСС в ответ на изменение положения тела. При ненейрогенной ОГ регистрируется значительное увеличение ЧСС (более чем на 15 в минуту) при перемене положения тела [4]. Важно, что у пожилых людей увеличение ЧСС может не являться надежным критерием определения причин ОГ из-за возрастного снижения чувствительности барорецепторов. Таким образом, ОГ способна развиваться либо при нарушении функционирования вегетативной рефлекторной дуги, либо при значительном уменьшении ОЦК [5].

**Цель** – оценить риск развития ОГ в зависимости от ЧСС и пола при лечении АГ фиксированной комбинацией препаратов – ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокатором кальциевых каналов (БКК).

## Материал и методы

Обследовано 114 пациентов (56 мужчин и 58 женщин) в возрасте 60–74 лет с гипертонической болезнью стадии II, получавших в качестве антигипертензивной терапии фиксированную комбинацию двух препаратов: иАПФ периндоприла 2,5–10 мг (в среднем 5,5 мг) утром и БКК амлодипина 5–10 мг (в среднем 6,8 мг) утром.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования от 31 мая 2022 г. № 110 одобрен Независимым комитетом по этике Кубанского государственного медицинского университета. До включения в исследование все участники дали письменное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

- ✓ установленный диагноз клапанного порока сердца, кардиомиопатии;
- ✓ предшествовавшая ревазуляризация артерий;
- ✓ противопоказания к применению бета-адреноблокаторов (синоатриальная, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, синдром слабости синусового узла и бронхиальная астма);
- ✓ острое нарушение мозгового/коронарного кровообращения в предшествующие шесть месяцев;
- ✓ сахарный диабет;
- ✓ системные аутоиммунные процессы;
- ✓ хронические инвалидизирующие заболевания;
- ✓ злокачественные заболевания;
- ✓ инфекционные заболевания на момент включения в исследование;

✓ невозможность соблюдения протокола исследования. Всем пациентам выполнялись общеклиническое и антропометрическое исследование (измерение АД, ЧСС, роста, массы тела, окружности талии и бедер), лабораторная и электрокардиографическая диагностика, суточное мониторирование АД (СМАД). ЧСС фиксировали в состоянии покоя за 15 минут до проведения ортостатической пробы.

Рассчитывался риск падений по шкале Морсе, проводилось функциональное тестирование с помощью ортостатической пробы (определение уровня АД через семь минут в горизонтальном положении и через 1–3 минуты после перехода в вертикальное положение). Положительным результатом ортостатической пробы считали снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. и ДАД более чем на 10 мм рт. ст. При повторном проведении СМАД оценивали не только величину, но и индекс времени пониженного АД. В качестве последнего днем рассматривали показатели САД менее 130 мм рт. ст. и ДАД менее 70 мм рт. ст. Учитывая отсутствие в литературе четких критериев снижения ночного уровня АД, данные СМАД для пациентов старше 65 лет и исходя из физиологической нормы снижения САД и ДАД в ночные часы не более 20%, считали пониженным САД менее 105 мм рт. ст. и ДАД менее 55 мм рт. ст.

Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программ STATISTICA 10.0, StatSoft, USA. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп в зависимости от пола, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Мужчины (n = 56)	Женщины (n = 58)	p
Возраст, лет	67 [63; 71]	67 [64; 71]	0,892
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,9 [25,0; 27,5]	26,3 [25,0; 27,9]	0,412
ЧСС в минуту	72 [66; 80]	73 [67; 80]	0,252
САД в положении лежа, мм рт. ст.	126 [120; 132]	124 [119; 129]	0,469
САД в положении стоя, мм рт. ст.	118 [113; 123]	115 [110; 121]	0,178
ДАД в положении лежа, мм рт. ст.	80 [75; 85]	80 [75; 85]	0,811
ДАД в положении стоя, мм рт. ст.	75 [65; 70]	75 [65; 70]	0,742
Развитие ОГ, абс. (%)	12 (21,4)	13 (22,4)	0,572
ИВпСАДд, %	21 [11; 31]	20 [11; 30]	0,642
ИВпДАДд, %	15 [9; 20]	16 [11; 22]	0,483
ИВпСАДн, %	16 [9; 23]	15 [7; 23]	0,437
ИВпДАДн, %	12 [6; 17]	12 [5; 18]	0,713
Шкала Морсе, балл	19 [11; 26]	18 [11; 25]	0,472

Примечание. ИВпСАДд – индекс времени пониженного систолического артериального давления днем. ИВпДАДд – индекс времени пониженного диастолического артериального давления днем. ИВпСАДн – индекс времени пониженного систолического артериального давления ночью. ИВпДАДн – индекс времени пониженного диастолического артериального давления ночью.

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика мужчин в зависимости от ЧСС, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Тертиль 1 (n = 19; ЧСС < 69 в минуту)	Тертиль 2 (n = 19; ЧСС 69–78 в минуту)	Тертиль 3 (n = 18; ЧСС > 78 в минуту)
Возраст, лет	67 [63; 71]	67 [63; 71]	67 [63; 70]
САД в положении лежа, мм рт. ст.	125 [120; 130]	126 [121; 130]	123 [116; 130]
САД в положении стоя, мм рт. ст.	113 [106; 119]*	122 [116; 129]	119 [112; 126]
ДАД в положении лежа, мм рт. ст.	80 [75; 85]	80 [75; 85]	80 [75; 85]
ДАД в положении стоя, мм рт. ст.	70 [65; 70]*	80 [75; 85]	75 [75; 80]
Развитие ОГ, абс. (%)	7 (36,8)	2 (10,5)**	3 [16,7]**
ИВпСАДд, %	25 [19; 31]	19 [12; 27]**	20 [13; 28]**
ИВпДАДд, %	18 [12; 23]	14 [8; 19]**	15 [9; 20]**
ИВпСАДн, %	18 [11; 23]	14 [8; 20]**	15 [8; 21]**
ИВпДАДн, %	14 [8; 18]	10 [6; 15]**	12 [8; 17]
Шкала Морсе, балл	23 [13; 29]	16 [9; 20]**	17 [11; 22]**

\* p < 0,05 по сравнению с положением лежа.

\*\* p < 0,05 по сравнению с тертилем 1.

**Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика женщин в зависимости от ЧСС, Ме [Q25; Q75]**

Показатель	Тертиль 1 (n = 19; ЧСС < 67 в минуту)	Тертиль 2 (n = 20; ЧСС 67–77 в минуту)	Тертиль 3 (n = 19; ЧСС > 77 в минуту)
Возраст, лет	67 [64; 71]	67 [64; 71]	67 [64; 71]
САД в положении лежа, мм рт. ст.	122 [116; 130]	124 [118; 130]	126 [119; 132]
САД в положении стоя, мм рт. ст.	112 [107; 120]*	120 [115; 126]	117 [109; 125]*
ДАД в положении лежа, мм рт. ст.	80 [75; 85]	80 [75; 85]	80 [75; 85]
ДАД в положении стоя, мм рт. ст.	70 [65; 70]*	80 [75; 85]	75 [70; 75]*
Развитие ОГ, абс. (%)	7 (36,8)**	1 (5,0)	5 (26,3)**
ИВпСАДд, %	22 [14; 31]**	15 [8; 21]	20 [13; 29]**
ИВпДАДд, %	17 [12; 23]**	11 [6; 18]	16 [10; 22]**
ИВпСАДн, %	17 [10; 24]**	11 [5; 16]	15 [9; 21]
ИВпДАДн, %	12 [7; 19]**	6 [4; 10]	10 [6; 17]**
Шкала Морсе, балл	15 [9; 20]	13 [9; 17]	18 [13; 26]**

\* p < 0,05 по сравнению с положением лежа.

\*\* p < 0,05 по сравнению с тертилем 2.

для независимых выборок и критерий Уилкоксона – для зависимых. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей применяли критерий  $\chi^2$ . Для выявления факторов, существенно влияющих на развитие ОГ, рассчитывали отношение шансов (ОШ). При сравнении исследуемого показателя в группах статистически значимыми признавали различия при p < 0,05.

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика групп в зависимости от пола представлена в табл. 1. Группы существенно не различались по всем представленным клинико-демографическим характеристикам. При изменении положения тела ОГ развивалась у 21,4% мужчин и 22,4% женщин.

С учетом ЧСС все больные были распределены на группы тертилей – 1, 2, 3-й. У мужчин в выборку 1-го тертиля (n = 19) вошли пациенты с ЧСС менее 69 в минуту, 2-го тертиля (n = 19) – с ЧСС 69–78 в минуту; 3-го (n = 18) – с ЧСС более 78 в минуту (табл. 2). У женщин в группу 1-го тертиля (n = 19) были включены пациентки с ЧСС менее 67 в минуту, 2-го тертиля (n = 20) – с ЧСС 67–77 в минуту, 3-го (n = 19) – с ЧСС более 77 в минуту (табл. 3).

У мужчин ОГ значимо чаще (p = 0,028) регистрировалась в группе 1-го тертиля по сравнению с группой 2-го тертиля. В то же время у женщин ОГ в группе 2-го тертиля выявлялась существенно реже, чем в группе 1-го (p = 0,019) и 3-го тертилей (p = 0,039).

Анализ результатов СМАД с оценкой индексов времени пониженных САД и ДАД показал значимо более частое снижение АД днем и ночью у мужчин с ЧСС менее 69 в минуту, а у женщин – с ЧСС менее 67 и более 77 в минуту. При оценке риска падений по шкале Морсе выявлен более высокий его уровень у мужчин из группы 1-го тертиля, а у женщин из групп 1-го и 3-го тертилей. Значимым фактором, влияющим на развитие ОГ, стала: у мужчин – ЧСС менее 69 в минуту по сравнению с ЧСС выше 69 в минуту (отношение шансов (ОШ) 3,773; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,227–11,356; p = 0,026), у женщин – ЧСС менее 67 и более 77 в минуту по сравнению с ЧСС 67–77 в минуту (ОШ 8,769; 95% ДИ 1,475–52,133; p = 0,023) (табл. 4).

## Обсуждение

Обычно переход из горизонтального в вертикальное положение сопровождается перераспределением внутрисосудистого объема. При этом 300–800 мл крови скапливается в нижних конечностях и спланхнических венах под действием силы тяжести. Это вызывает временное снижение венозного возврата, уменьшение ударного объема, сердечного выброса (до 40%) и, наконец, уровня АД [6]. Как следствие, активация регулирующих АД рефлексов, которые исходят от барорецепторов, расположенных в каротидном синусе и дуге аорты, приводит к стимуляции симпатической системы и снижению активности парасимпатической системы, что увеличивает ЧСС, венозный возврат, сократимость сердца и сосудистый тонус. В результате





уровни АД восстанавливаются [7]. Увеличение периферического сосудистого сопротивления является основным фактором восстановления АД, в то время как увеличение ЧСС может оказывать дополнительное действие. Эти компенсаторные реакции стабилизируют АД в течение нескольких секунд и, как правило, способны поддерживать его в пределах нормальных значений в краткосрочной перспективе [4]. При длительном вертикальном положении активируются дополнительные механизмы, включающие активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение секреции вазопрессина [6].

ОГ возникает у пациентов с неадекватной регуляцией, осуществляемой вегетативной нервной системой, и может быть разделена на три основные категории:

- 1) медикаментозная;
- 2) связанная с уменьшением (общего или эффективного) внутрисосудистого объема;
- 3) нейрогенная [8].

Вместе с тем у многих пациентов, например пожилых, можно одновременно наблюдать несколько причин. Антигипертензивные средства (всех типов), антидепрессанты и противопаркинсонические препараты способны вызывать ОГ из-за нарушения вегетативного ответа, а гиповолемия препятствует компенсаторному ответу даже на фоне нормально функционирующей вегетативной нервной системы [9, 10]. Предположительно нейрогенная ОГ присутствует у пациентов, которые удовлетворяют критериям ОГ, а также имеют нарушение функции вегетативной нервной системы из-за структурных повреждений, приводящее к неспособности достичь адекватной компенсаторной вазоконстрикции и увеличения ЧСС после перехода в вертикальное положение, что вызывает ОГ [11]. Нейрогенная ОГ в основном объясняется снижением выброса норэпинефрина из симпатических нервов и обычно характеризуется меньшим увеличением ЧСС в вертикальном положении (обычно менее 10–15 в минуту) по сравнению с пациентами с ненервными причинами ОГ (обычно более 15 в минуту) [8, 12]. В зависимости от конкретной причины (дегенеративное неврологическое заболевание или хроническое неврологическое расстройство) нейрогенная ОГ может быть дополнительно разделена на первичную и вторичную соответственно. При вторичной нейрогенной ОГ такие заболевания, как хроническая болезнь почек, эндокринные нарушения (включая сахарный диабет), аутоиммунные заболевания, высокое потребление алкоголя и паранеопластические синдромы, могут вызывать ОГ из-за нарушения вегетативной регуляции [12, 13].

В нашем исследовании выявлен риск развития ОГ у мужчин с ЧСС менее 69 в минуту, у женщин с ЧСС менее 67 и более 77 в минуту. Это может быть обуслов-

**Таблица 4. Риск развития ортостатической гипотензии в зависимости от пола и ЧСС**

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол + ЧСС < 69 в минуту	3,733	1,227–11,356	0,026
Женский пол + ЧСС < 67 и > 77 в минуту	8,769	1,475–52,133	0,223

лено дисфункцией вегетативной нервной системы у пожилых людей и рассматриваться как результат комбинированного действия нескольких механизмов и факторов, которые, вероятно, связаны с различными подтипами ОГ.

Старение предрасполагает к ОГ. В связи с этим следует с особым вниманием относиться к снижению уровня АД в ортостазе у пожилых людей. Старение может вызвать несколько физиологических изменений, способных повлиять на надлежащую реакцию на ортостаз. У пожилых людей наблюдаются нарушение чувствительности альфа-1-адренорецепторов, ослабление реакции сердечного ритма, снижение чувствительности барорефлекса и функции вегетативной нервной системы в целом [14, 15]. Более жесткий миокард и сопутствующая диастолическая дисфункция сердца ускоряют уменьшение ударного объема в результате вызванного ортостазом уменьшения преднагрузки, в то время как артериальная жесткость может способствовать неадекватной сосудосуживающей реакции [16, 17]. Дегидратация также часто встречается у пожилых людей из-за нарушения реакции на жажду и сниженной способности почек поддерживать адекватный внутрисосудистый объем при сниженном потреблении жидкости [9]. Эти физиологические изменения могут приводить к уменьшению внутрисосудистого объема, ударного объема и снижению хронотропной и сосудосуживающей реакций после перехода в вертикальное положение. Как следствие – развитие ОГ. Кроме того, у пожилых людей чаще встречаются факторы риска, провоцирующие возникновение ОГ. Речь, в частности, идет о приеме лекарственных препаратов, а также заболеваниях, ассоциированных с развитием ОГ [16, 17].

### Заключение

Сбой вегетативных рефлекторных механизмов сердечно-сосудистой системы может приводить к изменению гемодинамических реакций во время стояния, предрасполагая к возникновению ОГ. При назначении антигипертензивной терапии пожилым пациентам необходимо контролировать ЧСС для определения риска развития ОГ. При ЧСС у мужчин менее 69 в минуту, у женщин менее 67 и более 77 в минуту рекомендуется проводить ортостатическую пробу для диагностики развития ОГ на фоне терапии иАПФ и дигидропиридиновыми БКК и коррекции лечения АГ в случае выявления ОГ. ☺

### Литература

1. Vidal-Petiot E., Pathak A., Azulay J.P., et al. Orthostatic hypotension: review and expert position statement. Rev. Neurol. (Paris). 2024; 180 (1–2): 53–64.



2. Van Twist D.J.L., Harms M.P.M., van Wijnen V.K., et al. Diagnostic criteria for initial orthostatic hypotension: a narrative review. *Clin. Auton. Res.* 2021; 31 (6): 685–698.
3. Tzur I., Izhakian S., Gorelik O. Orthostatic hypotension in internal medicine wards. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (6): 947–955.
4. Park J.W., Okamoto L.E., Biaggioni I. Advances in the pathophysiology and management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Curr. Hypertens Rep.* 2022; 24 (3): 45–54.
5. Christopoulos E.M., Tran J., Hillebrand S.L., et al, Maier AB. Initial orthostatic hypotension and orthostatic intolerance symptom prevalence in older adults: a systematic review. *Int. J. Cardiol. Hypertens.* 2020; 8: 100071.
6. Kanjwal K., George A., Figueredo V.M., Grubb B.P. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015; 16 (2): 75–81.
7. Jordan J., Ricci F., Hoffmann F., et al. Orthostatic hypertension: critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension*. 2020; 75 (5): 1151–1158.
8. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (21): 1883–1948.
9. Juraschek S.P., Cortez M.M., Flack J.M., et al. Orthostatic hypotension in adults with hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2024; 81 (3): e16–e30.
10. Low P.A., Tomalia V.A. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J. Clin. Neurol.* 2015; 11 (3): 220–226.
11. Peltier A.C. Autonomic dysfunction from diagnosis to treatment. *Prim. Care*. 2024; 51 (2): 359–373.
12. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J. Neurol.* 2017; 264 (8): 1567–1582.
13. Gondim F.A.A., Barreira A.A., Claudino R., et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2018; 76 (3): 200–208.
14. Barantke M., Krauss T., Ortak J., et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19 (12): 1296–1303.
15. Parashar R., Amir M., Pakhare A., et al. Age related changes in autonomic functions. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (3): CC11–CC15.
16. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Knetsch A.M., et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J. Hypertens.* 2006; 24 (2): 339–344.
17. Saz-Lara A., Cavero-Redondo I., Martínez-Vizcaino V., et al. Association between arterial stiffness and orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1164519.

## The Effect of Heart Rate on the Risk of Orthostatic Hypotension in Elderly Patients with Arterial Hypertension

E.A. Kovalenko, S.G. Kanorskiy

*Kuban State Medical University*

Contact person: Fedor A. Kovalenko, fedor-kovalenko1990@mail.ru

**Purpose** to assess the risk of orthostatic hypotension (OH) depending on the heart rate (HR) and gender during the treatment of arterial hypertension with a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE) and a calcium channel blocker (CCB).

**Materials and methods.** The study included 114 patients (56 men and 58 women), aged 60 to 74 years, with the 2<sup>nd</sup> stage hypertension, who received a fixed-dose combination of two kinds of drugs as antihypertensive therapy, including the ACE inhibitor perindopril 2.5–10 mg and the CCB amlodipine 5–10 mg in the morning. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, the risk of falls was calculated using the Morse scale, and functional testing was performed using an orthostatic test (determining the level of blood pressure after 7 minutes in a horizontal position and 1–3 minutes after moving to a vertical position). HR was recorded at rest 15 minutes before the orthostatic test.

**Results.** OH with a change in body position developed in 21.4% of male patients and 22.4% of female patients. According to HR, all patients were divided into tertiles: 1, 2, 3. In men, the sample of the 1<sup>st</sup> tertile (n = 19) included patients with a HR less than 69 bpm; the 2<sup>nd</sup> tertile (n = 19) – patients with a HR of 69–78 bpm; the 3<sup>rd</sup> tertile (n = 18) – with a HR more than 78 bpm. In women, the 1<sup>st</sup> tertile (n = 19) included patients with a heart rate of less than 67 bpm; the 2<sup>nd</sup> tertile (n = 20) included patients with a heart rate of 67–77 bpm; the 3<sup>rd</sup> tertile (n = 19) – with a heart rate of more than 77 bpm. In men, OH was significantly more often (p = 0.028) recorded in the tertile 1 group compared to tertile 2. Whereas in women, OH was detected significantly less often in the tertile 2 group compared to tertiles 1 (p = 0.019) and 3 (p = 0.039). A significant factor influencing the development of OH is: in men, HR less than 69 bpm compared to HR above 69 bpm (OR 3.773; 95% CI 1.227–11.356; p = 0.026), in women – HR less than 67 bpm and more than 77 bpm compared to HR 67–77 bpm (OR 8.769; 95% CI 1.475–52.133; p = 0.023)

**Conclusion.** Risk factors for the development of OH in elderly patients with arterial hypertension during therapy with ACE inhibitors and CCBs are: in men, HR less than 69 bpm, in women – HR less than 67 bpm and more than 77 bpm. When prescribing antihypertensive therapy to elderly patients, it is necessary to monitor heart rate to determine the risk of developing OH.

**Keywords:** arterial hypertension, orthostatic hypotension, ambulatory blood pressure monitoring, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



eLibrary.ru/contents



## ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

## ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно







<sup>1</sup> Российский научный  
центр хирургии  
им. академика  
Б.В. Петровского

<sup>2</sup> Городская  
клиническая  
больница № 67  
им. Л.А. Ворохобова

# Эволюция развития криобаллонной аблации фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов

И.Г. Полозкова<sup>1,2</sup>, Н.Б. Корчажкина<sup>1</sup>, М.С. Рыбаченко<sup>2</sup>, А.А. Михайлова<sup>1</sup>,  
О.И. Полозков<sup>2</sup>, Ю.В. Фролова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Геннадьевна Полозкова, dr.irinapolozkova@gmail.com

Для цитирования: Полозкова И.Г., Корчажкина Н.Б., Рыбаченко М.С. и др. Эволюция развития криобаллонной аблации фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 64–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-64-69

**Цель** – проанализировать эффективность криобаллонной аблации на фоне применения медикаментозной терапии у полиморбидных пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование были включены 59 пациентов с ФП и отягощенным коморбидным фоном, которых распределили на две группы. Первую группу составили 39 пациентов с пароксизмальной ФП, вторую – 20 пациентов с персистирующей ФП. Исходно, через три и шесть месяцев наблюдения анализировали параметры трансторакальной эхокардиографии, лабораторные показатели крови, уровни NT-proBNP, оценивали функциональный класс по шкале mEHRA, количество пароксизмов ФП по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы.

**Заключение.** Криобаллонная аблация в сочетании с антиаритмической терапией демонстрирует достаточную эффективность при долгосрочном наблюдении у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, в том числе с сопутствующими патологиями.

**Ключевые слова:** криобаллонная аблация, фибрилляция предсердий, коморбидный фон, антиаритмическая терапия

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенной формой наджелудочковой аритмии, частота которой увеличивается в связи со старением населения и растущим бременем факторов риска, таких как ожирение, артериальная гипертония, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, обструктивное апноэ сна, злоупотребление алкоголем, курение, гиподинамия, сахарный диабет. В настоящее время распространенность ФП составляет 1–2% в целом. Значительное увеличение частоты

встречаемости отмечается с возрастом и при наличии сопутствующей патологии. Так, в возрасте 50 лет данный показатель составляет < 1,0%, в 65 лет – до 4%, в 80 лет – 12% [1].

Современная электрофизиология свидетельствует о значительных достижениях в понимании механизмов, лежащих в основе сложных моделей распространения волн во время ФП. На первичных стадиях фибрилляция представляет собой изолированное электрическое нарушение и обычно вызывается вторичными быстрыми импульсами, которые ис-



ходят из легочных вен и поддерживаются микроциркуляторными каналами вокруг соединения легочной вены с левым предсердием. Кумулятивный эффект рецидивов фибрилляции может приводить к электрическому, сократительному и структурному ремоделированию предсердий, что служит предпосылкой развития постоянной формы ФП [2].

Прогрессирование от пароксизмальной формы ФП к персистирующей и затем постоянной форме сопровождается значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. С этим также связано пятикратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений и четырехкратное – риска летального исхода [3]. Определение ключевых механизмов развития ФП у конкретных пациентов – сложная задача, а эффективность существующих методов лечения далека от идеала. В результате уровень заболеваемости ФП стабильно возрастает, что требует разработки новых подходов к лечению [4].

Как известно, повторный пароксизм ФП регистрируется у 75% больных в течение года после первого эпизода. В ряде крупных исследований – PIAF, AF CHF, AFFIRM сравнивали концепцию контроля ритма и контроля частоты желудочковых сокращений при ФП. Результаты не показали преимуществ контроля ритма, не отмечалось статистически значимого снижения смертности, эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений в долгосрочной перспективе [5–7]. Следует отметить, что в указанных работах для контроля ритма применялась антиаритмическая терапия (ААТ). Тем не менее медикаментозная терапия, направленная на восстановление синусового ритма и профилактику пароксизмов, малоэффективна. Кроме того, она характеризуется побочными эффектами в краткосрочной и долгосрочной перспективе, что ограничивает ее применение. Поддержание синусового ритма – задача непростая и не всегда безопасная. Несмотря на это, клиницисты в большинстве случаев предпочитают тактику медикаментозного контроля ритма.

В настоящее время для профилактики и лечения ФП доступны методы, включающие модификацию образа жизни, фармацевтическую и нутрицевтическую терапию, катетерную абляцию, нейромодуляцию [3]. Исследования последних десятилетий демонстрируют, что для наилучшего лечения ФП требуется участие нескольких сторон, заинтересованных в предоставлении комплексной медицинской высокотехнологичной помощи, ориентированной на пациента [8].

По мнению M. Haïssaguerre и соавт., подавляющее большинство преждевременных ударов предсердий, инициирующих частые пароксизмы ФП, возникает в легочных венах. Несомненно, это новая страница в истории лечения ФП с помощью катетерных методов [9].

Многочисленные наблюдательные и рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали преимущество катетерной абляции по-

средством электрической изоляции устьев легочных вен перед ААТ для поддержания стойкого синусового ритма, улучшения клинических симптомов и повышения качества жизни [10]. По мнению K.H. Kuck и соавт., катетерная абляция путем модификации патогенетического механизма, обуславливающего возникновение и поддержание аритмии, может менять траекторию развития ФП и тем самым тормозить прогрессирование ФП от пароксизмальной до персистирующей или постоянной формы [11].

K.R.J. Chun и соавт. показали преимущество криобаллонной абляции (КБА) в хирургическом лечении ФП перед радиочастотной абляцией (РЧА). Такое преимущество заключается не только в более быстрой технике выполнения процедуры и меньшей частоте осложнений, но и в снижении частоты повторных госпитализаций при возобновлении ФП и соответственно меньшей частоте выполнения электрических кардиоверсий [12].

Сегодня перед практикующими врачами стоит сложная задача по выбору оптимальной стратегии эффективного лечения ФП. Дело в том, что этиология и патогенез ФП до конца не изучены, единые эффективные протоколы лечения отсутствуют.

В одноцентровом проспективном исследовании проанализированы эффективность и ближайший результат КБА устьев легочных вен в сочетании с ААТ на тяжесть симптомов аритмии с помощью оценки функционального класса по модифицированной шкале mEHRA, а также влияние КБА на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), динамику уровня NT-proBNP.

### Материал и методы

В исследовании участвовали 59 пациентов (26 женщин и 33 мужчины) в возрасте 45–75 лет (средний возраст – 63,3 года), прооперированных в период с октября 2022 г. по ноябрь 2023 г., с высокосимптомной пароксизмальной и персистирующей формами ФП без существенного клинического результата от ААТ, с отягощенным коморбидным фоном. Все участники исследования получали оптимальную лекарственную терапию с учетом сопутствующей патологии и принимали антикоагулянтную терапию. На предоперационном обследовании проводились общеклинические исследования, в том числе за 48 часов до проведения КБА выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения внутрисердечного тромбоза. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 39 пациентов с пароксизмальной формой ФП, во вторую – 20 пациентов с персистирующей формой. Всем больным проводилось хирургическое лечение ФП с использованием КБА. Длительность наблюдения составила шесть месяцев после процедуры КБА (контрольные точки – три и шесть месяцев). Клиническое состояние оценивали изначально, через три и через шесть месяцев после КБА по шкале mEHRA, параметрам трансторакальной ЭхоКГ, уровням сердечного биомаркера NT-proBNP. Кроме того, была



Таблица 1. Характеристика пациентов, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; абс. (%)

Показатель	Первая группа (n = 39)	Вторая группа (n = 20)
Возраст, лет	62,3 [41; 76]	66, 2 [49; 75]
Мужской пол	22 (56,4)	11 (55,0)
Женский пол	17 (43,6)	9 (45,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [25,7; 29,5]	30 [29,4; 31,1]
Избыточная масса тела	20 (51,3)	8 (40,0)
Ожирение 1-й степени	9 (23,1)	11 (55,0)
ТП в анамнезе	2 (5,1)	6 (30,0)
СССУ	6 (15,4)	4 (20,0)
Нарушение АВ проводимости: АВ блокада 1-й степени/АВ блокада 2-й степени	2/1/0/3 (5,1/2,6/0/7,7)	1/0/0/1 (5,0/0/0/5,0)
Мобитц 1/АВ блокада 2-й степени		
Мобитц 2/АВ блокада 3-й степени		
Имплантация ЭКС	8 (20,5)	5 (25,0)
ОНМК в анамнезе	5 (12,8)	6 (30,0)
ПИКС	8 (20,6)	3 (15,0)
Вмешательства на КА: ЧТКА	8 (20,5)	4 (20,0)
ГБ 1-й степени/2-й степени/3-й степени	4/19/12 (10,3/48,7/30,8)	1/8/10 (5/40/50)
ФК I, II, III, IV по NYHA	13 (33,3), 15 (38,5), 11 (28,2), 0 (0)	2/7/6/5 (10/35/30/25)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (12,8)	7 (35,0)
ХНЗЛ	2 (5,1)	1 (5,0)
Патология ЩЖ: тиреотоксикоз/гипотиреоз	3 (7,7)/9 (23,1)	2 (10)/4 (20)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. ТП – трепетание предсердий. СССУ – синдром слабости синусового узла. АВ – атриовентрикулярная. ЭКС – электрокардиостимулятор. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. КА – коронарные артерии. ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. ГБ – гипертоническая болезнь. ФК – функциональный класс. ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких. ЩЖ – щитовидная железа.

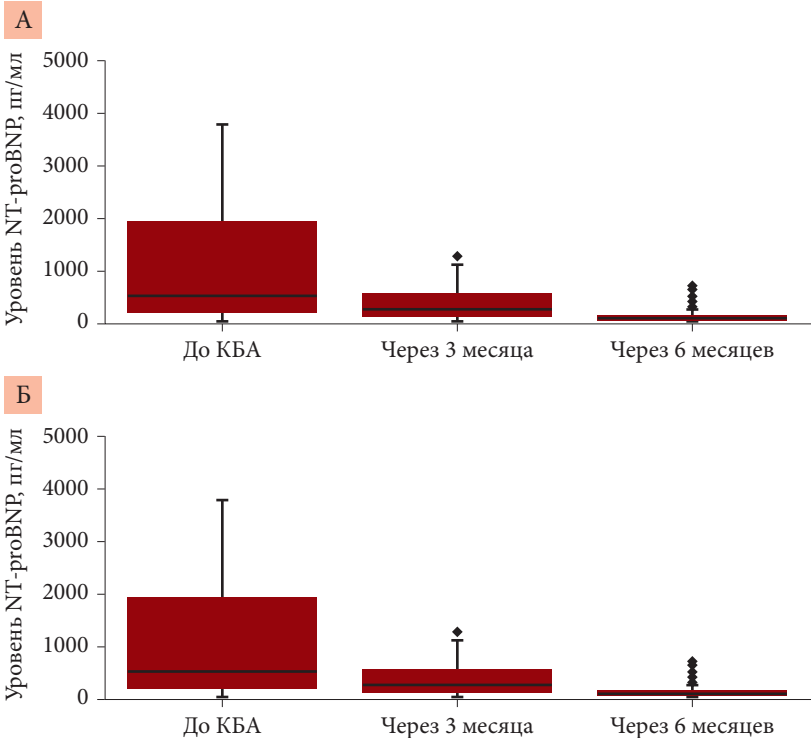


Рис. 1. Уровни NT-proBNP через 3 и 6 месяцев наблюдения у пациентов с пароксизмальной (А) и персистирующей (Б) формами ФП (n = 59)

проанализирована частота повторных госпитализаций после оперативного вмешательства, количество повторных пароксизмов ФП по результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

Обработку статистических данных осуществляли с использованием программного обеспечения Python v. 3.11. Значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонний анализ значимости) свидетельствовало о статистически значимых различиях. Все участники исследования дали информированное согласие на участие в исследовании. Все этапы исследования утверждены локальным этическим комитетом учреждения.

## Результаты

Все пациенты имели сходные начальные характеристики по полу, возрасту, индексу массы тела и частоте встречаемости сопутствующих заболеваний (табл. 1).

У большинства пациентов отмечались избыточный вес и ожирение 1-й степени: 74,4% – в первой группе, 95% – во второй. Наиболее распространенной сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь – 95%. Постинфарктный кардиосклероз зарегистрирован у 18,6% пациентов, сахарный диабет 2-го типа – у 20,3%, хроническая сердечная недостаточность – у 74,6% пациентов. По результатам ЭхоКГ, на момент включения в исследование у 13 (22%) больных фракция выброса ЛЖ составляла менее 50%. По mEHRA для оценки тяжести симптомов аритмии 50 (84,7%) пациентов были отнесены к классу IIb, 9 (15,3%) – к классу III.

Всем пациентам после КБА назначали ААТ: 4 (6,8%) больным – антиаритмические препараты класса IC, 13 (22%) – бета-блокаторы, 41 (69,5%) – препараты класса III, 1 (1,7%) – комбинированную терапию – препараты класса IC и класса III.

По данным биохимического анализа крови, средний уровень NT-proBNP составил 837 [21; 6547] пг/мл, содержание общего холестерина – 4,9 [2,5; 9,5] ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 2,7 [0,9; 6,4] ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 1,3 [0,6; 2,3] ммоль/л, триглицеридов – 1,2 [0,4; 7,4] ммоль/л, креатинина – 83 [44,2; 156] мкмоль/л, тиреотропный гормон – 2,1 [0,3; 4,0] мМЕ/л, С-реактивного белка – 3,5 [0,2; 5,5] мг/л, гемоглобина – 138 [102; 164] г/л, эритроцитов – 4,7 [0,2; 5,5] 10<sup>12</sup>/л, лейкоцитов – 7,8 [4,3; 11,9] 10<sup>3</sup>/мкл. Через три и шесть месяцев после вмешательства в обеих группах наблюдалось статистически достоверное снижение объема левого предсердия и уровня NT-proBNP. Через шесть месяцев отмечалось нарастание фракции выброса ЛЖ по сравнению с данными до операции (рис. 1–3).

При сравнении параметров трансторакального ЭхоКГ и лабораторных показателей в первой группе через три и шесть месяцев после процедуры достоверные отличия зафиксированы по показателям фракции выброса ЛЖ, объема и размера левого предсердия, уровня NT-proBNP. Во второй группе досто-



верные различия зарегистрированы по показателям объема левого предсердия, фракции выброса ЛЖ и уровня NT-proBNP (табл. 2).

Исходно в первой группе 89,7% пациентов относились к классу IIb по mEHRA, 10,3% – к классу III. Во второй – 75% пациентов – к классу IIb по mEHRA, 25% – к классу III. За период наблюдения зафиксировано значимое снижение функционального класса по mEHRA, что свидетельствует об отсутствии симптомов аритмии, снижении ее бремени. В первой группе через три месяца после КБА 97,4% пациентов соответствовали классу I по mEHRA, 2,6% – классу II, во второй – 85% пациентов соответствовали классу I, остальные 15% – классу IIa. Через шесть месяцев после вмешательства все пациенты первой группы относились к классу I. Во второй группе большинство (90%) пациентов остались в классе I, 5% – в классе IIa, 5% – в классе IIb (рис. 4). В течение года до операции в первой группе дважды госпитализировались 51,3% пациентов, три раза и более – 48,7%. Среди пациентов второй группы за последний год до КБА 15% были госпитализированы дважды, 85% – три раза и более. После КБА в течение шести месяцев мониторинга частота повторных госпитализаций в обеих группах статистически не отличалась. В первой группе однократно с целью проведения электрической кардиоверсии по поводу рецидива ФП были госпитализированы 3 (8%) пациента. Во второй группе однократно подвергались госпитализации 3 (15%) пациента, 1 (5%) был госпитализирован за период наблюдения трижды. Однократно три пациента группы персистирующей ФП были госпитализированы по поводу развития пароксизма трепетания предсердий (рис. 5). Необходимо отметить, что повторные пароксизмы ФП преимущественно наблюдались у пациентов с метаболическим синдромом, не приверженных терапии и игнорировавших рекомендации по модификации образа жизни.

### Обсуждение

Уровень заболеваемости ФП год от года увеличивается. Несмотря на то что ФП редко представляет острую опасность для жизни, она влияет на качество жизни и ассоциируется со значительными рисками развития сердечно-сосудистых патологий, приводящих к летальному исходу. Этому дополнительно способствует прогрессирование ФП от пароксизмальной к персистирующей форме. Именно поэтому необходим поиск новых стратегий управления данным заболеванием.

Современная медицина преследует также цели снижения общей заболеваемости и последующей нагрузки на систему здравоохранения за счет сокращения срока госпитализации, количества амбулаторных обращений и случаев оказания неотложной помощи. Последние годы внимание кардиологического сообщества направлено на изучение хирургических методик лечения наджелудочковых аритмий. Опубликованные результаты рандомизированных иссле-

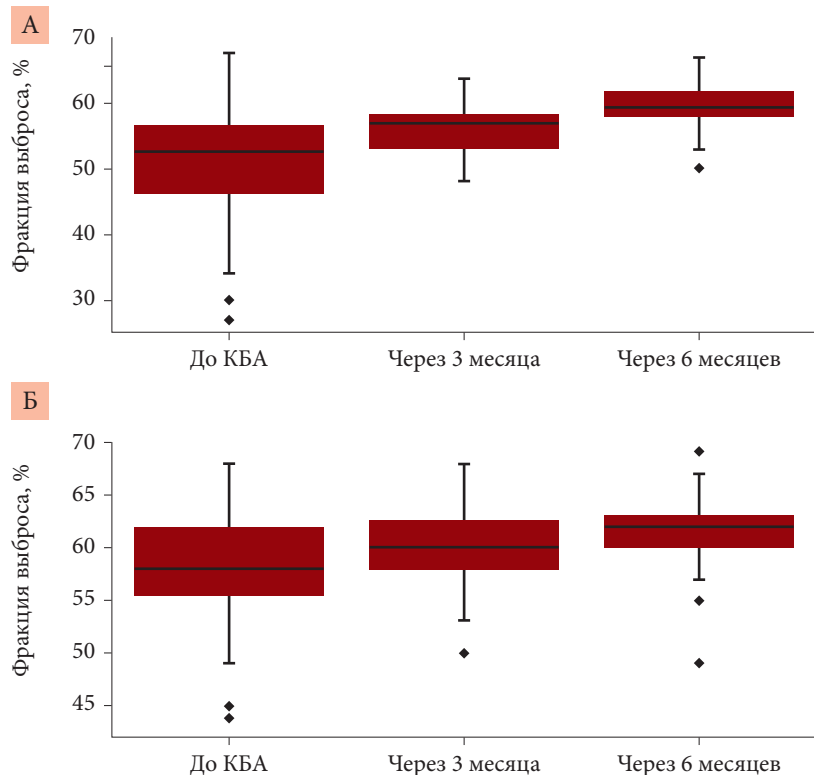


Рис. 2. Фракция выброса через 3 и 6 месяцев наблюдения у пациентов с пароксизмальной (А) и персистирующей (Б) формами ФП (n = 59)

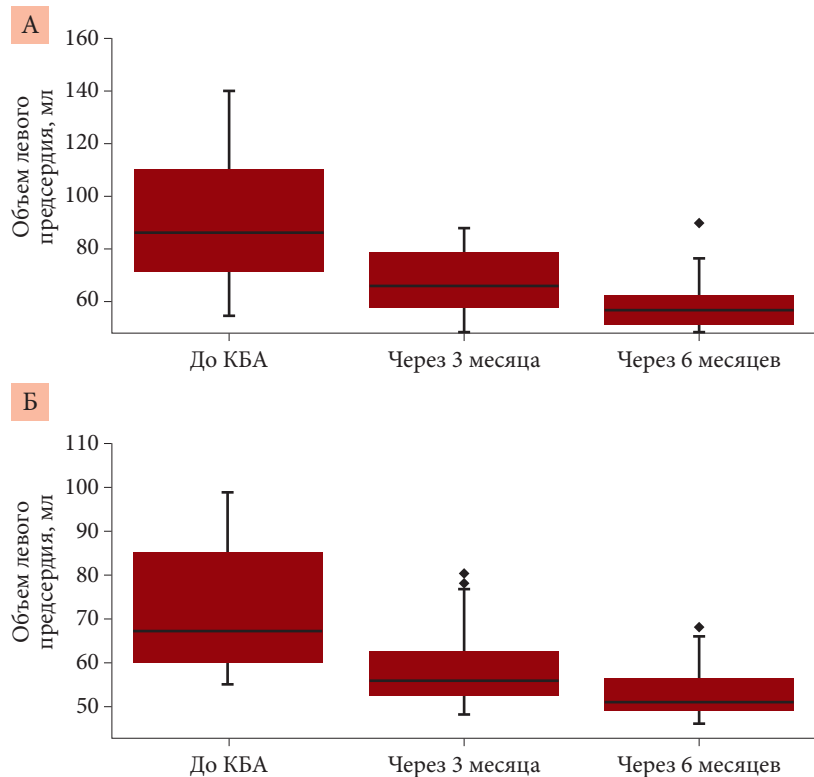


Рис. 3. Объем левого предсердия через 3 и 6 месяцев наблюдения у пациентов с пароксизмальной (А) и персистирующей (Б) формами ФП (n = 59)

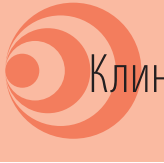


Таблица 2. Динамика через три и шесть месяцев наблюдения в первой (пароксизмальная форма ФП) и второй (персистирующая форма ФП) группах

Показатель	Исходно		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		p	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
КДР ЛЖ, мм	52,61	53,50	50,56	50,00	49,28	50,00	0,0789	0,6985
КСР ЛЖ, мм	37,56	46,50	36,00	33,00	34,28	33,00	0,1009	0,2110
КДО ЛЖ, мл	134,00	139,00	124,11	121,50	114,72	121,50	0,0847	0,7284
КСО ЛЖ, мл	61,83	99,50	54,00	47,00	48,56	47,00	0,1173	0,1827
ФВ, %	52,72	28,50	56,22	52,50	59,00	61,00	0,0072	0,0031
Размер ЛП в пар. поз.	47,56	53,00	43,06	41,00	42,00	39,50	0,0231	0,1607
Объем ЛП, мл	92,17	111,00	67,44	66,50	59,28	57,50	0,0004	0,0487
NT-proBNP, пг/мл	1842,00	5493,50	897,67	854,00	471,72	127,70	0,0003	0,0365

Примечание. КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка (референсные значения для женщин – 39–53 мм, для мужчин – 42–59 мм). КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка (22–35 и 25–40 мм соответственно). КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка (56–104 и 67–155 мл соответственно). КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка (19–49 и 22–58 мл соответственно). ФВ – фракция выброса. Размер ЛП в пар. поз. – размер левого предсердия в парастернальной позиции по длинной оси (референсные значения для женщин – 27–38 мм, для мужчин – 30–40 мм). Объем ЛП – объем левого предсердия (22–52 и 18–58 мл соответственно). NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид (референсные значения от 0 до 125 пг/мл).

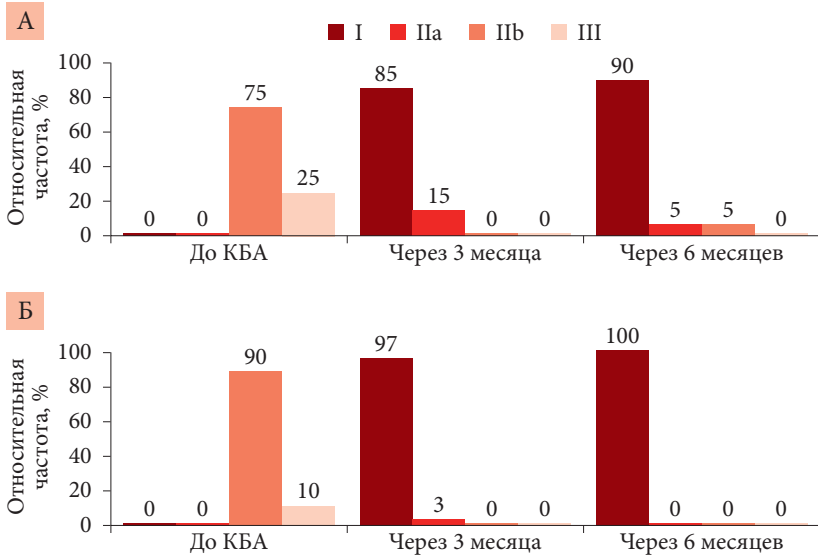


Рис. 4. Распределение по tEHRA через 3 и 6 месяцев наблюдения у пациентов с пароксизмальной (А) и персистирующей (Б) формами ФП (n = 59)

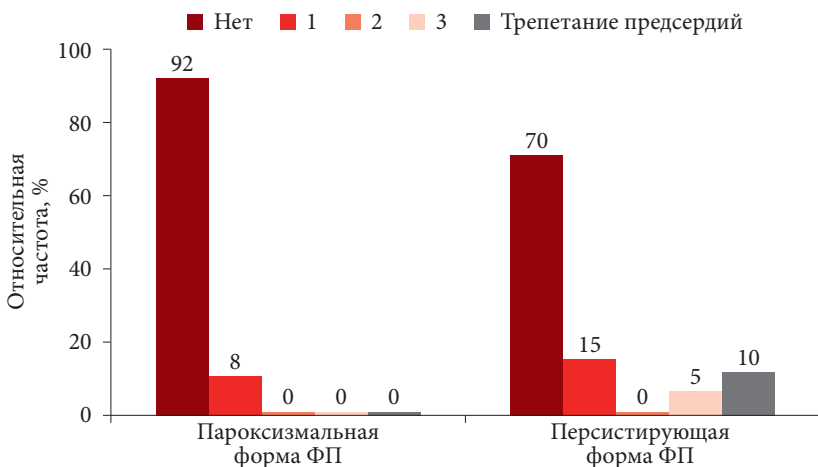


Рис. 5. Частота госпитализаций через 6 месяцев наблюдения (n = 59)

дований демонстрируют эффективность КБА в целях восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с ФП, в том числе в качестве терапии первой линии [13]. Еще одним важным фактором является доступность использования аблации.

В целом аблация ФП может быть ответственна за снижение смертности в некоторых подгруппах пациентов, тем не менее она вряд ли объясняет тенденцию летальных исходов среди всех пациентов с ФП. Важной составляющей лечения ФП является модификация образа жизни. Речь, в частности, идет о снижении индекса массы тела, отказе от курения, употребления алкоголя, о регулярной физической активности и повышении приверженности лечению, контроле сердечно-сосудистых заболеваний. Особого внимания требует лечение мультиморбидности, которая часто встречается у таких пациентов и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Следование указанным рекомендациям способствует улучшению клинического течения ФП. Немаловажную роль играет персонализация немедикаментозного и медикаментозного лечения, а также профилактика осложнений. Такой подход становится все более приоритетным в мире для пациентов с ФП.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что выбор КБА в качестве основной стратегии лечения ФП значительно улучшает клинические исходы аритмии за счет повышения качества жизни, снижения долгосрочного использования медицинских ресурсов.

На наш взгляд, криобаллонная изоляция устьев легочных вен в сочетании с ААТ – наиболее эффективная схема контроля ритма сердца в отдаленном периоде у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не только при пароксизмальной, но и при персистирующей форме ФП.

### Заключение

В настоящее время КБА в сочетании с ААТ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей форма-



ми ФП, в том числе с осложненным коморбидным фоном, считается эффективной альтернативой медикаментозному ритм-контролю и лечению для удержания синусового ритма при долгосрочном наблюдении. На наш взгляд, абляция должна выполняться не только пациентам без серьезных сопутствующих заболеваний и структурной патологии сердца. Целеобразно пересмотреть и расширить показания для

проведения КБА пациентам любого возраста и пола с полиморбидной патологией. Безусловно, для решения этой непростой задачи необходимы исследования по разработке персонализированного протокола для отбора пациентов на проведение КБА с целью реализации стратегии контроля ритма. ☺

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.*

## Литература

1. Andrade J.G., Wazni O.M., Kuniss M., et al. Cryoballoon ablation as initial treatment for atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 78 (9): 914–930.
2. De With R.R., Erküner Ö., Rienstra M., et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. *Europace.* 2020; 22 (8): 1162–1172.
3. Lee E., Choi E.K., Han K.D., et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0209687.
4. Brundel B.J.J.M., Ai X., Hills M.T., et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers.* 2022; 8 (1): 21.
5. Grönefeld G., Hohnloser S.H. Towards a consensus in rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation: insights from the PIAF trial. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003; 7 (2): 113–117.
6. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am. Heart J.* 2002; 144 (4): 597–607.
7. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management – the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol.* 1997; 79 (9): 1198–1202.
8. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., et al. 2023 ACC/AHA/ACC/CP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024; 149 (1): e1–e167.
9. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (10): 659–666.
10. Siontis K.C., Ioannidis J.P.A., Katritsis G.D., et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2016; 2 (2): 170–180.
11. Kuck K.H., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N., et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace.* 2021; 23 (3): 362–369.
12. Chun K.R.J., Brugada J., Elvan A., et al. The impact of cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation on healthcare utilization and costs: an economic analysis from the FIRE AND ICE Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (9): e002230.
13. Paisey J., Moss J., Andrade J., et al. Economic evaluation of first-line cryoballoon ablation versus antiarrhythmic drug therapy for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation from an English National Health Service perspective. *Open Heart.* 2024; 11 (1): e002423.

### Evolution of Cryoballoon Ablation Development for Atrial Fibrillation in Comorbid Patients

I.G. Polozkova<sup>1,2</sup>, N.B. Korchazhkina<sup>1</sup>, M.S. Rybachenko<sup>2</sup>, A.A. Mikhailova<sup>1</sup>, O.I. Polozkov<sup>2</sup>, Yu.V. Frolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery

<sup>2</sup> L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67

Contact person: Irina G. Polozkova, dr.irinapolozkova@gmail.com

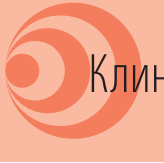
**Purpose** to analyze the effectiveness of cryoballoon ablation combined with antiarrhythmic therapy in comorbid patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The study included 59 patients with AF and a burdened comorbid background, who were divided into two groups. The first group consisted of 39 patients with paroxysmal AF, the second – 20 patients with persistent AF. Initially, after three and six months of follow-up, the parameters of transthoracic echocardiography, laboratory blood parameters, the level of NT-proBNP were analyzed, the functional class was assessed on the mEHRA scale, the number of AF paroxysms according to Holter electrocardiogram monitoring.

**Conclusion.** Cryoballoon ablation combined with antiarrhythmic therapy demonstrates sufficient effectiveness during long-term follow-up in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation, including those with concomitant pathologies.

**Keywords:** cryoballoon ablation, atrial fibrillation, comorbid background, antiarrhythmic therapy





<sup>1</sup> Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины  
<sup>2</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

# Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек

В.Н. Оранжева<sup>1</sup>, О.Л. Белая<sup>1</sup>, Е.В. Коваленко<sup>1</sup>, Л.И. Маркова<sup>1</sup>,  
О.И. Терещенко<sup>1</sup>, З.В. Куроптева<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Белая, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)

Для цитирования: Оранжева В.Н., Белая О.Л., Коваленко Е.В. и др. Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 70–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-70-75

**Цель** – оценить возможности одинарных и комбинированных моделей с использованием биомаркеров sST2, NT-proBNP, галектина 3 и цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) I–III по NYHA и хронической болезнью почек (ХБП).  
**Материал и методы.** В исследовании участвовали 80 пациентов с ИБС и ХСН ФК I–III, 40 из которых страдали ХБП. Наряду с общеклиническим обследованием иммуноферментным методом в сыворотке крови определяли концентрацию sST2, NT-proBNP, галектина 3 и цистатина С. Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивали в течение года. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития неблагоприятных событий использовали ROC-анализ.  
**Результаты.** Пациенты были разделены на две равные группы в зависимости от наличия ХБП. В обеих группах все одинарные модели характеризовались хорошей предикторной способностью. Лучшими прогностическими свойствами в группе больных ИБС, ХСН и ХБП обладала двойная модель NT-proBNP + галектин 3 (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,977). Специфичность составила 96,3%, чувствительность – 92,3%. В группе пациентов без ХБП для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года оптимальной оказалась двойная модель sST2 + цистатин С (AUC – 0,965). Специфичность составила 97%, чувствительность – 85,7%.  
**Заключение.** Для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ХСН ФК I–III и ХБП достаточно использовать двойную биомаркерную модель NT-proBNP + галектин 3, в отсутствие ХБП – двойную модель sST2 + цистатин С.

**Ключевые слова:** биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прогноз

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), одной из главных причин которой является ишемическая болезнь сердца (ИБС), широко распространена в мире. Согласно результатам исследования ЭПОХА-ХСН, в России насчитывается свыше 3 млн пациентов с ХСН [1]. Большинство пациентов с ХСН страдают сопутствующей патологией, в частности хронической болезнью почек (ХБП). В мире распространенность

ХБП составляет 11–26% [2]. ХСН имеют более четверти больных ХБП, а с ухудшением функции почек частота СН значительно увеличивается, достигая 65–70% у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [3]. ХСН является постоянной угрозой для пациентов с ХБП. В свою очередь накапливаемые при ХБП креатинин и другие соединения, характеризующиеся кардиотоксичностью, приводят к чрезмерной активации ренин-ангиотензиновой



системы, гиперкоагуляции, задержке натрия и воды, повышению артериального давления, анемии. СН отрицательно влияет на перфузию почек и ускоряет прогрессирование почечной недостаточности. Таким образом формируется порочный круг взаимоотношения и прогрессирования обоих заболеваний. Именно поэтому у коморбидных пациентов с ХБП значительно возрастает риск СН и смерти из-за сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Концепция кардиоренального синдрома требует своевременной и точной оценки функции сердца у пациентов с ХБП с сопутствующими ССЗ с целью определения рисков прогрессирования ХСН [3]. Ранняя диагностика и прогноз помогают управлять течением болезни и оптимизировать проводимую терапию.

В настоящее время для диагностики и оценки прогноза у больных ХСН широко применяются биомаркеры фиброза и ремоделирования миокарда. Продолжается поиск наиболее информативных и экономичных биомаркеров для прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и сопутствующей ХБП.

Еще в 2008 г. были опубликованы работы E. Braunwald, который предложил классифицировать биомаркеры СН на основании главных патофизиологических детерминант, таких как растяжение миокарда, повреждение миоцитов, ремоделирование матрикса и воспаление, почечная дисфункция [4]. Не случайно в данной работе нами использованы группы биомаркеров с различными свойствами: NT-proBNP, маркеры ремоделирования, фиброза и воспаления sST2, Gal-3 и маркер почечного повреждения CysC. Их прогностическую значимость оценивали у больных ИБС и ХСН функционального класса (ФК) I–III с наличием или отсутствием сопутствующей ХБП.

**Цель** – оценить возможности одинарных и комбинированных моделей с использованием биомаркеров sST2, NT-proBNP, Gal-3 и CysC в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у больных ИБС, ХСН ФК I–III и ХБП.

## Материал и методы

Обследовано 80 пациентов обоего пола (медиана (Ме) возраста – 65 [61,5; 66] лет) с ИБС (стенокардия напряжения/постинфарктный кардиосклероз), ХСН ФК I–III. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ХБП. Первую группу составили 40 пациентов с сопутствующей ХБП (Ме возраста – 65 [63; 66] лет), вторую (группу сравнения) – 40 пациентов без сопутствующей ХБП (Ме возраста – 64 [59,5; 66] года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов с Ме возраста 61 [57; 64] год. Исследование одобрено комитетом по этике Российского университета медицины (протокол от 17 ноября 2022 г. № 11-22). Все пациенты последовательно были госпитализированы в кардиологические отделения Федерального государственного казенного учреждения «Центральный клинический военный госпиталь» (ФГКУ ЦКВГ) в плановом порядке.

Диагноз ИБС, ХСН и ХБП устанавливали на основании действующих на момент проведения исследования клинических рекомендаций [3, 5, 6]. Наличие ХСН подтверждалось данными анамнеза и физического обследования с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН, а также результатов эхокардиографии и уровня NT-proBNP > 125 нг/мл в начале исследования [3]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов сохранялось три месяца и более. В процессе исследования соблюдались положения Хельсинкской декларации и принципы Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острое почечное повреждение, COVID-19, перенесенные менее чем за шесть месяцев до включения в исследование, сахарный диабет, онкологические заболевания, ХБП стадии V. Все пациенты получали лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и была опубликована ранее [7, 8].

Стандартное обследование включало осмотр, оценку по ШОКС, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи. Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровень sST2 (Critical Diagnostics Presage ST2 Assay, США), Gal-3 (RayBio Human Galectin-3 ELISA Kit, США), NT-proBNP (Biomedica, Австрия) и CysC (набор RD191009100 Human Cystatin C ELISA, США). Все иммуноферментные исследования проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker (Tecan Austria GmbH, Австрия).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75], абс. (%)

Показатель	Группа 1 (n = 40; ИБС + ХСН + ХБП)	Группа 2 (n = 40; ИБС + ХСН)	p
Возраст, лет	65 [63; 66]	64 [59; 66]	0,360
Пол (муж./жен.)	26 (65)/14 (35)	30 (75)/10 (25)	0,464
Курение	7 (17,5)	10 (25)	0,585
Наследственность, отягощенная по ИБС	18 (45)	22 (55)	0,502
Стенокардия ФК I	5 (12,5)	3 (7,5)	0,709
Стенокардия ФК II	24 (60)	28 (70)	0,482
Стенокардия ФК III	4 (10)	2 (5)	0,671
ОИМ в анамнезе	20 (50)	9 (22,5)	0,020
ОНМК в анамнезе	4 (10)	4 (10)	1,000
ХСН ФК I	15 (37,5)	21 (52,5)	0,261
ХСН ФК II	15 (37,5)	17 (42,5)	0,819
ХСН ФК III	10 (25)	2 (5)	0,028
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	21 (52,5)	12 (30)	0,069
АКШ в анамнезе	0	1 (2,5)	1,000
ФП	12 (30)	5 (12,5)	0,101
ГБ	40 (100)	40 (100)	1,000
Ожирение	11 (27,5)	20 (50)	0,066
ШОКС	5 [3; 6]	3 [3; 5]	0,006
ТШХ, м	380 [310; 450]	430 [390; 462,5]	0,049

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование. ГБ – гипертоническая болезнь.



Всем больным выполнены электрокардиография, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), эхокардиография с определением основных структурно-функциональных параметров сердца и выраженности диастолической дисфункции. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI [6]. Все исследования выполнялись в лаборатории и отделении функциональной диагностики ФГКУ ЦКВГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS STATISTICS 12 и MedCalc Software 22.023. Данные представляли в виде Ме и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для оценки однородности дисперсий переменных проводили тест Левена. Групповые сравнения двух разрядов данных осуществлялись непараметрическим методом Манна – Уитни. При анализе качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для определения чувствительности и специфичности изучаемых биомаркеров в прогнозировании риска развития неблагоприятных событий использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривых и расчетом площади под кривой (AUC), показатель которой 0,70 считался значимым. Для всех видов анализа значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, однако у пациентов первой группы с ХБП в анамнезе чаще регистриро-

вался ОИМ ( $p = 0,020$ ), у большинства пациентов отмечалась ХСН ФК III ( $p = 0,028$ ). Количество баллов по ШОКС было значимо больше ( $p = 0,006$ ), а расстояние ТШХ значимо меньше ( $p = 0,049$ ), чем в группе сравнения. В табл. 2 представлены основные лабораторные показатели обследуемых пациентов. Концентрации всех изучаемых биомаркеров в обеих группах были значимо выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,0000$  для всех биомаркеров), в которой Ме уровня sST2 составила 19,3 [18,25; 21,15] нг/мл, Gal-3 – 6,55 [4,9; 7,2] нг/мл, CysC – 0,756 [0,676; 0,775] нг/мл. Между первой и второй группами выявлены значимые различия концентрации Gal-3 ( $p = 0,036$ ) и CysC ( $p = 0,0000$ ), которая оказалась выше у больных ХБП. Первая группа отличалась от группы сравнения наличием анемии ( $p = 0,007$ ), более выраженной креатининемией ( $p = 0,0000$ ) и снижением СКФ ( $p = 0,0000$ ).

В течение года проспективного наблюдения у ряда пациентов обеих групп отмечались неблагоприятные сердечно-сосудистые события, к которым относили развитие острого коронарного синдрома (ОКС), ОНМК, пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), прогрессирование ХСН более чем на один ФК, смерть от всех причин. В первой группе у пациентов с ИБС, ХСН и ХБП было зарегистрировано 13 (32,5%) неблагоприятных событий, а в группе сравнения – 7 (17,5%), хотя различия были незначимы ( $p = 0,197$ ). Зафиксированы один летальный исход в первой группе, декомпенсация ХСН у четырех больных первой группы и двух пациентов группы сравнения, ОКС у трех больных первой группы и двух пациентов группы сравнения, ОНМК у двух и одного пациента соответственно, пароксизм ФП у трех и двух пациентов соответственно. Для оценки роли sST2, Gal-3, NT-proBNP и CysC в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в обеих группах был проведен ROC-анализ, продемонстрировавший высокую предсказательную ценность всех изучаемых биомаркеров (табл. 3). Оценка предсказательной способности мультимаркерных моделей в первой группе (ИБС, ХСН и ХБП) показала, что лучшими из них являются NT-proBNP + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + Gal-3 и NT-proBNP + CysC + Gal-3 с одинаковой площадью под ROC-кривой (AUC) – 0,977 (табл. 4). Именно поэтому с учетом предиктивной ценности и экономической выгоды для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у данной категории больных лучше использовать двойную модель NT-proBNP + Gal-3 (рис. 1). Хорошими альтернативными моделями считаются NT-proBNP + CysC (AUC – 0,963), sST2 + Gal-3 (AUC –

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1 (n = 40; ИБС + ХСН + ХБП)	Группа 2 (n = 40; ИБС + ХСН)	p
sST2, нг/мл	33,61 [30,10; 39,15]	32,4 [29,23; 36,21]	0,169
Gal-3, нг/мл	16,60 [11,75; 23,95]	12,55 [10,60; 23,05]	0,036
NT-proBNP, пг/мл	490 [360; 820]	440 [355; 665]	0,444
CysC, нг/мл	1,834 [1,545; 2,285]	1,268 [0,993; 1,609]	0,0000
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,75 [1,96; 3,15]	2,70 [1,97; 3,23]	0,866
Гемоглобин, г/л	117 [105,5; 134,5]	134 [115,5; 144,0]	0,007
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,60; 5,70]	5,15 [4,65; 5,70]	0,836
Креатинин, мкмоль/л	126,20 [112,35; 139,10]	83,00 [73,65; 94,45]	0,0000
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	48,0 [44,0; 53,7]	78,5 [71,0; 91,7]	0,0000

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа одиарных моделей биомаркеров в группах больных ИБС и ХСН с наличием и отсутствием ХБП

Показатель	sST2, нг/мл		Gal-3, нг/мл		NT-proBNP, пг/мл		Cys C, нг/мл	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Точка отсечения	35,8	34,87	19,7	18,1	640	640	1,992	1,643
Чувствительность, %	84,6	85,7	84,6	71,4	84,6	71,4	92,3	90,9
Специфичность, %	88,9	78,8	81,5	78,8	85,2	81,8	88,9	85,7
AUC (95% ДИ)	0,915 (0,782–0,979) <sup>1</sup>	0, 879 (0,737–0,960) <sup>1</sup>	0,905 (0,769–0,974) <sup>1</sup>	0,725 (0,561–0,854) <sup>2</sup>	0,937 (0,813–0,989) <sup>1</sup>	0,727 (0,564–0,856) <sup>3</sup>	0,910 (0,777–0,977) <sup>1</sup>	0,900 (0,733–0,940) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>  $p < 0,0001$ .

<sup>2</sup>  $p = 0,039$ .

<sup>3</sup>  $p = 0,071$ .

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.





Таблица 4. ROC-анализ мультимаркерных моделей в группе пациентов с ИБС, ХСН ФК I-III и ХБП

Биомаркер	Специфичность	Чувствительность	AUC	95% ДИ	p
sST2 + NT-proBNP	0,889	0,923	0,957	0,841–0,996	< 0,0001
sST2 + CysC	0,889	0,923	0,952	0,833–0,994	< 0,0001
sST2 + Gal-3	1,000	0,923	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + CysC	0,852	1,000	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + Gal-3	0,963	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
CysC + Gal-3	0,889	0,923	0,934	0,809–0,988	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC	0,889	0,923	0,966	0,854–0,998	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + Gal-3	1,000	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
sST2 + CysC + Gal-3	1,000	0,923	0,963	0,850–0,997	< 0,0001
NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,963	0,923	0,977	0,872–1,000	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3	1,000	0,923	0,974	0,867–0,999	< 0,0001

0,963), sST2 + NT-proBNP (AUC – 0,957) и sST2 + CysC (AUC – 0,952).

Результаты ROC-анализа мультимаркерных моделей и их прогностической способности в отношении риска развития неблагоприятных событий в группе сравнения представлены в табл. 5. В этой группе наибольшую ценность для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года представляют мультимаркерные модели sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC и sST2 + CysC с одинаковой AUC – 0,965. В связи с этим с экономической точки зрения достаточно пользоваться двойной биомаркерной моделью sST2 + CysC (рис. 2). Отдельно определять Gal-3 и NT-proBNP нецелесообразно, поскольку имеются модели с лучшей прогностической способностью. Достаточно сильной прогностической ценностью характеризуются модели NT-proBNP + CysC и NT-proBNP + CysC + Gal-3 (AUC – 0,944).

## Обсуждение

Работ, посвященных диагностической и прогностической роли различных биомаркеров у пациентов с ХСН и сопутствующей патологией, достаточно много. Однако биомаркеры отличаются уровнем прогностической значимости. Ранее разработанный Барселонский калькулятор риска сердечной недостаточности (BCN BioHF Calculator) позволяет стратифицировать риск смерти у больных ХСН на основании 11 показателей (пола, возраста, ФК ХСН, фракции выброса левого желудочка, СКФ, проводимой терапии и др.). Кроме того, NT-proBNP служит биомаркером растяжения миокарда, sST2 – маркером фиброза и ремоделирования, высокочувствительный сердечный тропонин отражает выраженность повреждения кардиомиоцитов [9, 10]. С помощью данного

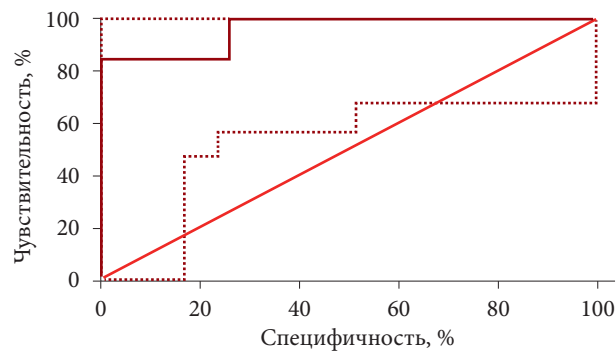


Рис. 1. Значения ROC-кривых NT-proBNP и Gal-3 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ХСН и ХБП (первая группа)

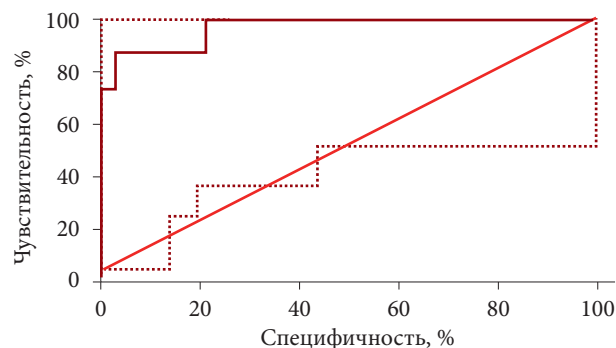


Рис. 2. Значения ROC-кривых sST2 и CysC в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС и ХСН (вторая группа)

Таблица 5. ROC-анализ мультимаркерных моделей в группе сравнения у больных ИБС и ХСН ФК I-III

Биомаркер	Специфичность	Чувствительность	AUC	ДИ	p
sST2 + NT-proBNP	0,758	0,857	0,874	0,731–0,958	< 0,0001
sST2 + CysC	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
sST2 + Gal-3	0,636	1,000	0,879	0,737–0,960	< 0,0001
NT-proBNP + CysC	0,970	0,857	0,944	0,822–0,992	< 0,0001
NT-proBNP + Gal-3	0,727	0,857	0,818	0,664–0,922	< 0,0001
CysC + Gal-3	0,939	0,857	0,918	0,786–0,981	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + Gal-3	0,636	1,000	0,879	0,737–0,960	< 0,0001
sST2 + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001
NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,944	0,822–0,992	< 0,0001
sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3	0,970	0,857	0,965	0,853–0,998	< 0,0001



калькулятора можно оценить трехлетний прогноз и ожидаемую продолжительность жизни пациента с ХСН. Действительно, согласно результатам нашего исследования, sST2 и NT-proBNP у обследуемых больных ХСН имеют важное прогностическое значение для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что подтверждают данные ROC-анализа (см. табл. 4).

Недавние клинические исследования подтвердили эффективность прогнозирования у лиц с ХСН с помощью биомаркерных моделей [11–14]. В работе М. Varutaut и соавт. описаны результаты успешного использования мультимаркерных моделей sST2, NT-proBNP и Gal-3 для прогнозирования вероятности развития неблагоприятных событий при ХСН [11]. В силу широкой распространенности ХБП у пациентов с ССЗ одной из задач нашей работы было создание моделей прогнозирования рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у особой группы пациентов – с ХСН и ХБП.

Биомаркер sST2 хорошо зарекомендовал себя как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН: AUC у больных первой группы составила 0,915 (0,782–0,979),  $p < 0,0001$ , в группе сравнения – 0,879 (0,737–0,960),  $p < 0,0001$ , что указывает на его важное место в мультимаркерных моделях прогнозирования ХСН. В нашей работе он присутствует как наиболее важный компонент эффективных моделей как в группе пациентов с ХБП, так и в группе сравнения.

Прогностическая роль биомаркера почечного повреждения CysC при ХСН менее изучена, однако он также показал прогностические способности как при ХБП, так и в ее отсутствие: AUC в первой группе – 0,910 (0,777–0,977),  $p < 0,0001$ , в группе сравнения – 0,900 (0,733–0,940),  $p < 0,0001$ . У больных без ХБП наиболее оптимальной с прогностической и экономической точки зрения оказалась мультимаркерная модель sST2 + CysC. Вместе с тем по сравнению с моделью sST2 + NT-proBNP статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,147$ ).

В обеих группах при сравнении ROC-кривых одиночные модели продемонстрировали меньшую прогностическую ценность, чем мультимаркерные. В группе сравнения различия эффективности одиночной модели Gal-3 и мультимаркерных моделей достигли статистической значимости:  $p = 0,009$  для sST2 + CysC, sST2 + NT-proBNP + CysC, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3,  $p = 0,010$  для NT-proBNP + CysC,  $p = 0,016$  для CysC + Gal-3. Таким образом, отдельно определять Gal-3 в группе пациентов с ИБС и ХСН без ХБП нецелесообразно.

Наиболее прогностически значимыми моделями в первой группе были NT-proBNP + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + Gal-3 и NT-proBNP + CysC + Gal-3. При сравнении ROC-кривых данных моделей статистически значимой разницы не выявлено ( $p = 1,000$  при всех парных сравнениях).

## Литература

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021; 61 (4): 4–14.
2. Kraus D., Wanner C. Epidemiology of chronic kidney disease – ever more patients? Dtsch. Med. Wochenschr. 2017; 142 (17): 1276–1281.

Исходя из этого, наиболее экономически выгодным для оценки риска развития неблагоприятных событий в течение года у пациентов с ИБС, ХСН и ХБП может считаться применение двойной модели NT-proBNP + Gal-3.

Gal-3 присутствует в почках и способствует тубулоинтерстициальному фиброзу, который увеличивается с прогрессированием заболевания почек и снижением СКФ [15, 16], что наблюдалось у пациентов первой группы (с ХБП). Ме СКФ у них была значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p = 0,0000$ ). Повреждение почек может оказывать провоспалительное и профиброзное действие через путь Gal-3, со временем приводя к ремоделированию и дисфункции сердца, прогрессированию СН [17, 18]. Изучению особенностей галектинемии при кардиоренальном синдроме и ХСН посвящен ряд работ отечественных авторов [19, 20]. Согласно данным нашего исследования, Ме Gal-3 на фоне ХСН и ХБП была значимо выше, чем в отсутствие ХБП ( $p = 0,036$ ).

В группе сравнения лучшей прогностической способностью характеризовались модели sST2 + NT-proBNP + CysC + Gal-3, sST2 + CysC + Gal-3, sST2 + NT-proBNP + CysC и sST2 + CysC с одинаковой AUC – 0,965. При этом значимые различия между ними отсутствовали ( $p = 1,000$  при сравнении всех моделей, кроме моделей sST2 + CysC + Gal-3 и sST2 + CysC, где  $p = 0,366$ ). Именно поэтому в качестве оптимальной прогностической модели с учетом экономической выгоды у больных ИБС и ХСН без документированной ХБП можно рассматривать модель sST2 + CysC.

## Заключение

При оценке риска развития неблагоприятных событий в течение года у пациентов с ХСН ишемического генеза и ХБП могут быть использованы мультимаркерные модели. Оптимальной для пациентов с ИБС, ХСН и ХБП является двойная модель NT-proBNP + Gal-3, включающая, помимо широко рекомендованного маркера биомеханического стресса NT-proBNP, маркер фиброза и ремоделирования Gal-3. У больных ИБС и ХСН в отсутствие подтвержденного диагноза ХБП в моделях прогнозирования в качестве предиктора неблагоприятного прогноза может быть использован CysC в сочетании с sST2. Вместе с тем необходимо продолжить исследования в данном направлении с привлечением большего количества пациентов. ☞

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

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

*Проведение исследования одобрено комитетом по этике Российского университета медицины (протокол от 17 ноября 2022 г. № 11–22).*

*В процессе исследования соблюдались положения Хельсинкской декларации и принципы Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).*



3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083.
4. Braunwald E. Biomarkers in heart failure, N. Engl. J. Med. 2008; 358 (20): 2148–2159.
5. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076.
6. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Нефрология. 2021; 25 (5): 10–82.
7. Белая О.Л., Оранжевеева В.Н., Фатеев С.С. и др. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Медицинский вестник МВД. 2023; СХХV (4): 52–57.
8. Фатеев С.С., Оранжевеева В.Н., Федулов В.К. и др. Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3729.
9. Lupón J, de Antonio M., Vila J., et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona Bio-Heart Failure risk calculator (BCN Bio-HF calculator). PLoS One. 2014; 9 (1): e85466.
10. Codina P, Lupón J, Subirana I., et al. Barcelona Bio-HF calculator version 3.0: recalibration and incorporation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. Eur. J. Heart Fail. 2023; 25 (1): 131–132.
11. Barutaut M., Fournier M., Peacock W.F., et al. sST2 adds to the prognostic value of Gal-3 and BNP in chronic heart failure. Acta Cardiol. 2020; 75 (8): 739–747.
12. Dong G., Chen H., Zhang H., et al. Long-term and short-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Cardiology. 2021; 146 (4): 433–440.
13. Lotierzo M., Dupuy A.M., Kalmanovich E., et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. Clin. Chim. Acta. 2020; 501: 120–130.
14. Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mebazaa A., et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). Eur. J. Heart Fail. 2021; 23 (10): 1610–1632.
15. Alam M.L., Katz R., Bellovich K.A., et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. Kidney Int. Rep. 2019; 4 (1): 103–111.
16. Oikonomou E., Tsalamandris S., Karlis D., et al. The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL. Biomark. Med. 2018; 12 (12): 1323–1330.
17. Bansal N., Zelnick L., Go A., et al. Cardiac biomarkers and risk of incident heart failure in chronic kidney disease: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) study, J. Am. Heart Assoc. 2019; 8 (21): e012336.
18. Prud'homme M., Coutrot M., Michel T., et al. Acute kidney injury induces remote cardiac damage and dysfunction through the galectin-3 pathway. JACC Basic. Trans. Sci. 2019; 4 (6): 717–732.
19. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В. и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2022; 18 (2): 153–159.
20. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017; 141 (1): 95–101.

### The Capabilities of Some Modern Biomarkers in Predicting Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease

V.N. Oranzhereeva<sup>1</sup>, O.L. Belaya<sup>1</sup>, Ye.V. Kovalenko<sup>1</sup>, L.I. Markova<sup>1</sup>, O.I. Tereshchenko<sup>1</sup>, Z.V. Kuropteva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine

<sup>2</sup> N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of the RAS

Contact person: Olga L. Belaya, [olgabelaya64@gmail.com](mailto:olgabelaya64@gmail.com)

**Aim** to evaluate the capabilities of single and combined models using biomarkers sST2, NT-proBNP, galectin 3 and cystatin C in predicting the risk of adverse cardiovascular events within 1 year in patients with coronary artery disease with FC I–III CHF and CKD.

**Material and methods.** In 80 patients with coronary artery disease with FC I–III CHF, 40 of whom suffered from CKD, along with a general clinical examination, the concentrations of sST2, NT-proBNP, galectin 3 and cystatin C were determined in the blood serum using the enzyme immunoassay method. Development of unfavorable cardiovascular events Patient events were assessed over a 1-year period. ROC analysis was used to determine the sensitivity and specificity of biomarker levels in stratifying the risk of adverse events.

**Results.** The patients were divided into 2 groups of 40 patients depending on the presence of CKD. In both groups, all single models had good predictive ability. The dual model NT-proBNP + galectin 3 had the best prognostic properties in the group of patients with IHF with CHF and CKD (AUC – 0.977), specificity – 96.3%, sensitivity – 92.3%. In the group of patients without CKD, the dual model sST2 + cystatin C was optimal for predicting adverse cardiovascular events within 1 year (AUC – 0.965), specificity – 97%, sensitivity – 85.7%.

**Conclusion.** To predict adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease with FC I–III CHF and the presence of CKD, it is enough to use the double biomarker model NT-proBNP + galectin 3, in the absence of CKD – the double model sST2 + cystatin C.

**Keywords:** biomarkers, chronic heart failure, chronic kidney disease, prognosis



<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Российский государственный социальный университет

# Гомоцистеин – мультифактор коморбидности

С.А. Дербенева<sup>1</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>2,3</sup>, А.В. Стародубова<sup>1</sup>, А.В. Погожева<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Дербенева С.А., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., Погожева А.В. Гомоцистеин – мультифактор коморбидности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 76–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-76-81

*Гомоцистеин (ГЦ) – аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу и являющаяся промежуточным продуктом при метаболизме аминокислот метионина и цистеина. Повышенный уровень ГЦ, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) и гомоцистинурия ассоциированы с различными патологиями не только у взрослых, но и у детей. ГГЦ обусловлена генетическими мутациями и дефицитом ферментов в 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе, метионинсинтазе и цистатионин-бета-синтазе. ГГЦ может быть связана с дефицитом фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и в меньшей степени с дефицитом витамина В<sub>6</sub>, который влияет на метаболизм метионина. Механизмы, лежащие в основе нейротоксичности ГЦ, включают окислительный стресс, повреждение ДНК, тиолирование белка или гомоцистеинилирование белка, вызывающие апоптоз и эксайтотоксичность. Последние данные указывают также на то, что воспаление на фоне ГГЦ сопровождается повышением уровня ряда цитокинов и изменением в метилировании ДНК. Все это суммарно оказывает повреждающее воздействие на клетки многих органов и систем организма человека. В обзоре представлены доказательства причинно-следственной связи ГГЦ с развитием множественной коморбидной патологии.*

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, витамины

Гомоцистеин (ГЦ) – непотеиногенная аминокислота, открытая L.W. Butz и V. Vigneaud в 1932 г. [1]. Первоначально ГЦ считался метаболитом метионина. Обширные исследования показали, что ГЦ может быть вовлечен в процессинг ДНК, РНК и другого биохимического материала. ГЦ участвует в указанных процессах через два биохимических пути: метиониновый цикл и последовательность транссульфурации. Генетические аномалии, фармакотерапия, недоедание и злоупотребление психоактивными веществами могут нарушить метиониновый цикл или последовательность транссульфурации и привести к повышению внутриклеточного уровня ГЦ до патологического [2]. Поскольку ГЦ обнаруживается в каждом типе клеток, повышение регуляции ГЦ провоцирует нарушения функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем [3, 4]. ГЦ естественным образом содержится в крови с нормальным уровнем 5–15 мкмоль/л. Повышенный уровень служит фактором риска патофизиологии

атеросклероза, фиброза сосудов, эпилепсии и умственной отсталости [5]. Уровень ГЦ > 15 мкмоль/л ассоциируется с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Установлено также, что ГГЦ является фактором риска развития глазных патологий, таких как возрастная макулярная дегенерация и аномальность [6].

Серосодержащие аминокислоты, такие как ГЦ, склонны генерировать активные формы кислорода (АФК), что приводит к окислительному стрессу в клетке [7]. В частности, ГЦ повышает регуляцию НАДФН-оксидазы, которая в свою очередь катализирует образование супероксида, специфического АФК. В качестве превентивной меры последовательность транссульфурации катаболизирует избыток ГЦ [8]. Когда избыток ГЦ становится нерегулируемым, возникает ГГЦ in vivo. Хотя механизм до конца не изучен, предполагается, что ГЦ попадает в кровоток через несколько транспортеров цистеина [9]. Дефекты в цистатионин-бета-синтетазе (ЦБС), метилентетрагидрофолатредуктазе (МТГФР), ферментах

метиляции и внутриклеточном кобаламине ассоциируются с различной степенью тяжести ГГЦ [8]. Тяжелая форма ГГЦ возникает из-за дефектов ЦБС или МТГФР. Дефектная ЦБС возникает из-за генетических дефектов, дефектная МТГФР – из-за дефицита фолиевой кислоты и/или генетических дефектов. С точки зрения механики индуцированный ЦБС ГЦ продвигает цикл метионина, включая повышенную регуляцию S-аденозилметионина (САМ), который в избытке ингибирует МТГФР, фермент, катализирующий образование метилтетрагидрофурана (МТГФ). Поскольку МТГФ необходим для превращения ГЦ в метионин, дефектная МТГФР также может привести к развитию ГГЦ. Кроме того, как ЦБС-, так и МТГФР-индуцированная ГГЦ усугубляется при нарушении последовательности реакции транссульфурации. При дефиците САМ последовательность транссульфурации не может быть активирована из-за нехватки метионина – предшественника САМ. Что касается ГГЦ промежуточной степени тяжести, дефектными могут быть ферменты метилирования, а именно метионин-аденозилтрансфераза I/III, глицин-N-метилтрансфераза, S-аденозилгидролаза и аденозинкиназа [10].

ГГЦ легкой степени тяжести возникает из-за дефицита кобаламина или дефекта любого фермента, ответственного за катализ кобаламина (неактивного витамина В<sub>12</sub>) в активную форму – метилкобаламин [8, 11]. Согласно гипотезе метильной ловушки, катаболизм САМ ингибируется за счет накопления МТГФ, что противодействует истощению САМ, вызванному снижением уровня кобаламина [11]. В результате уровни ГЦ снижаются, активность реакции транссульфурации возрастает, что объясняет легкую тяжесть ГГЦ, связанную со снижением уровня кобаламина.

Помимо генетических аномалий ГГЦ может возникать из-за недостаточности питания и развития почечной недостаточности [2]. Поскольку метионин является незаменимой аминокислотой, диета, в которой отсутствует метионин, может привести к развитию ГГЦ. Метионин в избытке содержится в белках животного происхождения, поэтому чрезмерное потребление мяса, яиц и молока способно усилить метионовый цикл, в котором участвует ГЦ. Интересно, что недостаточное количество животных белков также может привести к возникновению ГГЦ. Помимо метионина животный белок содержит витамин В<sub>12</sub> и фолиевую кислоту, которые являются важными коферментами, участвующими в метаболизме ГЦ [12]. Их дефицит подчеркивает обратно пропорциональную зависимость между уровнями витамина В<sub>12</sub>/фолата и ГЦ. Кроме того, никотин и алкоголь нарушают выработку фолиевой кислоты и кобаламина, что приводит к повышению регуляции ГЦ. Такие препараты, как холестирамин и метформин, связанные с мальабсорбцией витаминов и фолиевой кислоты в желудочно-кишечном тракте. Что касается почечного клиренса, дефект экскреции ГЦ способен привести к ГГЦ, хотя точный механизм неизвестен [13].

ГГЦ ассоциирована со многими патологиями эндокринной, почечной, репродуктивной систем и желудочно-кишечного тракта. Речь, в частности, идет о гомоцистинурии, хронической почечной недостаточности, гипотиреозе, инсулинорезистентном диабете, синдроме поликистозных яичников, желудочно-кишечных расстройствах и осложнениях беременности [14, 15]. Тем не менее эффекты ГГЦ наиболее заметны в отношении функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем.

ГГЦ влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с помощью нескольких механизмов, прежде всего путем неблагоприятного воздействия на эндотелий сосудов и гладкомышечные клетки, что приводит к изменениям в субклинической структуре и функции артерий. Таким образом, ГГЦ является независимым фактором риска развития атеросклероза, приводящего к развитию ССЗ [14–16].

В ряде исследований показана четкая корреляция между уровнями ГЦ в плазме крови и тяжестью атеросклероза [17] и подтверждена связь между повышенным уровнем ГЦ и повышенной смертностью от ССЗ. ГГЦ ассоциируется с этиологией инфаркта миокарда и инсульта, но точные патофизиологические причины этого процесса еще предстоит установить [18, 19]. ГЦ приводит к развитию ССЗ и через механизмы, включающие пролиферацию мышечных клеток сосудистой стенки, снижение циркулирующего липопротеина высокой плотности, превращение в ГЦ-тиолактон и индукцию аутоиммунного ответа и тромбогенеза [20–22]. ГГЦ активирует транскрипционный фактор NF-κB, который регулирует транскрипцию различных генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях, для повышения уровня провоспалительных цитокинов и подавления противовоспалительных цитокинов [23]. ГГЦ также индуцирует дисфункцию эндотелиальных клеток за счет снижения антиоксидантной защиты эндотелия, вызывая окислительный стресс и увеличение внутриклеточной концентрации АФК [24]. АФК нарушают метаболизм липопротеинов, что способствует увеличению частоты возникновения атеросклеротических поражений сосудов [25]. Повышенный уровень ГЦ также связан с гипометилизацией ДНК при сосудистых заболеваниях [26], но этот сложный регуляторный механизм тканеспецифичен [27]. Чтобы уменьшить внутриклеточное накопление ГЦ при нарушении пути реметиляции, эндотелиальные клетки экспортируют ГЦ в кровоток. Механизм транспорта ГЦ в эндотелии сосудов точно не определен, но эндотелиальные клетки аорты человека связываются и импортируют ГЦ по крайней мере через четыре известные цистеин-натрий-зависимые транспортные системы – ХАГ, L, ASC и A, а L-гомоцистеин импортируется через системы ХАГ, L, ASC и ХС [28]. ГЦ препятствует выработке оксида азота, главного газообразного регулятора эндотелиального гомеостаза. Кроме того, ГЦ дерегулирует сигнальные пути, связанные с другим важным эндотелиальным газотрансмиттером – сероводородом. Более того, из-

быток ГЦ может быть косвенно включен в процесс, называемый белковым N-гомоцистеинированием, вызывающий повреждение сосудов. Наконец, клеточное гипометилирование, обусловленное накоплением S-аденозилгомоцистеина (АГЦ), также вносит вклад в молекулярную основу ГЦ-индуцированной сосудистой токсичности. АГЦ является метаболическим предшественником ГЦ, который накапливается при ГЦ и является отрицательным регулятором большинства клеточных метилтрансфераз.

Повышенный уровень ГЦ ассоциирован с увеличением смертности от всех причин. Эксперты Всемирной организации здравоохранения установили, что у пациентов с ССЗ с уровнем ГЦ > 20 мкмоль/л риск смерти в 4,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем ГЦ < 9,0 мкмоль/л. Это подтверждают и R. Fan и соавт. [29], которые обнаружили, что риск смерти увеличивается на 33,6% при каждом повышении уровня ГЦ на 5 мкмоль/л. Недавний отчет о когорте из 2968 пациентов с ССЗ показал, что коэффициент риска смерти почти в три раза выше у лиц из верхнего квартиля ГЦ (> 15,6 мкмоль/л) по сравнению с лицами из первого квартиля ГЦ (< 9,8 мкмоль/л) [30].

Помимо сердечно-сосудистой патологии повышенный уровень ГЦ ассоциируется с нейродегенеративными проявлениями, такими как деменция, эпилепсия и задержка развития. При болезни Альцгеймера ГЦ вызывает образование амилоидных бляшек за счет инактивации фермента, ответственного за их деградацию, – секретазы [31]. Эпилепсия вызывается гиперактивацией N-метил-D-аспаратного рецептора (НМДА). Поскольку гомоцистеин является агонистом НМДА-рецепторов, повышенный уровень ГЦ может индуцировать эпилепсию из-за чрезмерного притока кальция, что приводит к дефектной нейрональной сигнализации. По имеющимся данным, умственная отсталость обусловлена тяжелой формой ГЦ. Помимо этих причинно-следственных связей ГЦ коррелирует с аутизмом, инсультом, рассеянным склерозом, депрессией, церебральными судорогами, миелопатией, психозом и болезнью Паркинсона [32, 33].

Кроме того, повышенная регуляция ГЦ связана с глазными патологиями, в частности с кератоконусом, болезнью Бехчета, отслойкой сетчатки, ретинобластомой и окклюзией центральных вен сетчатки [34, 35]. Повышенные уровни ГЦ ассоциируются с более распространенными окулопатиями, такими как периферическая диабетическая ретинопатия (ПДР), катаракта и близорукость [36, 37]. С ПДР, осложнением сахарного диабета, связано множество факторов: почечная дисфункция, повышенный уровень А1С, повышение систолического артериального давления [38]. Тем не менее указанными факторами риска вряд ли можно объяснить взаимосвязь между ГЦ и ПДР. Скорее всего, уровень ГЦ является новым биомаркером ПДР. Исследования близорукости и катаракты выявили потенциальную роль повышенного уровня ГЦ в их патогенезе [36].

Развитие нейросенсорной тугоухости – многофакторного заболевания – также связано с ГЦ. Снижение продукции кофакторов мутазы (аденозилкобаламина), метионинсинтазы (метилкобаламина) и метилмалонил-КоА и повышение уровня ГЦ в спинномозговой жидкости коррелируют с односторонней тугоухостью [39].

Известно также о возраст-зависимой штаммоспецифичной экспрессии генов метионинового цикла в улитке мыши и дальнейшей регуляции во время реакции на шумовое повреждение. Таким образом, некоторые нарушения реметилирования (дефицит бетаин-гомоцистеина S-метилтрансферазы) обуславливают повышенную восприимчивость к шумо-индуцированной тугоухости, связанной с ГЦ плазмы [40].

Повышенный уровень ГЦ во время беременности может негативно отражаться на имплантации, эмбриональном развитии, росте плода и здоровье матери, увеличивая риск таких состояний, как преэклампсия [41]. Это особенно значимо для женщин, в анамнезе которых имеет место беременность, осложненная повышенным уровнем ГЦ. Повышенный уровень ГЦ служит важнейшим индикатором риска, влияя на сосудистую функцию во время беременности и повышая риск неблагоприятных последствий для эмбрионального развития [42].

Беременные, предрасположенные к тромбозу, сталкиваются с дополнительным риском, поскольку повышенный уровень ГЦ может нарушить правильное эмбриональное развитие. Дефицит фолиевой кислоты считается фактором, способствующим повышенному риску дефектов нервной трубки у развивающегося эмбриона [43].

Измерение уровня ГЦ в плазме крови считается косвенным методом оценки дефицита фолиевой кислоты, что подчеркивает важность мониторинга уровня ГЦ в качестве потенциального маркера фолатного статуса во время беременности. Более того, умеренно повышенные уровни ГЦ до зачатия связаны с более низкими результатами тестов на развитие нервной системы в четыре месяца и когнитивных оценок в шесть лет [44]. Понимание и устранение этих взаимосвязей имеет решающее значение для здоровья матери и плода.

Кроме того, ГЦ чрезвычайно распространена среди стареющего населения. Относительно высокая частота ГЦ у пожилых людей объясняется снижением всасывания питательных веществ и метаболической функции [45]. Китайские ученые в проспективном популяционном исследовании с участием 3675 пациентов в возрасте 65 лет и старше наблюдали высокую распространенность ГЦ, абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) и увеличение риска развития МС на фоне ГЦ.

В семилетнем исследовании с участием пожилых пациентов установлено, что ГЦ является фактором риска смерти от ССЗ и всех причин, и у людей с абдоминальным ожирением он проявляется сильнее, чем у лиц без него [46]. В дополнение к выводу о том,



что ГЦ увеличивает общий риск МС, дальнейший анализ корреляции между ГЦ и различными компонентами МС показал: аномальное накопление абдоминального жира и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности являются важными факторами риска, связанными с ГЦ.

Существует несколько потенциальных механизмов, ассоциируемых с ГЦ и общей смертностью. Наиболее важной характеристикой МС является резистентность к инсулину. ГЦ может быть как причиной [47], так и результатом [48] резистентности к инсулину. В то же время резистентность к инсулину способна играть важную роль в регуляции уровня ГЦ в сыворотке крови. ЦБС, ключевой фермент в реакции транссульфурации метаболизма гомоцистеина, подавляется в инсулинорезистентных состояниях [49]. Между тем повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови усугубляет резистентность к инсулину за счет ингибирования активности киназы рецептора инсулина [50].

Имеются сообщения о снижении уровня ГЦ в плазме крови у ряда пациенток, получающих заместительную гормональную терапию в связи с постменопаузой или тяжелым гипотиреозом [51]. С одной стороны, такая отрицательная корреляция между уровнями гормонов и ГЦ может объясняться воздействием гормонов (эстрогенов или гормонов щитовидной железы) на различные ферменты, включая те, которые участвуют в метаболизме метионина. С другой стороны, обнаружено, что уровни ГЦ повышены в плазме крови пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, колоректальным раком, первичной гепатоцеллюлярной карциномой и др. [52]. Это может проявляться изменением цикла метионина, который устойчив при раке и связан с облегчением разрывов двухцепочечной ДНК и иными мутациями.

Действительно, повышенные уровни ГЦ связаны с онкогенезом через гипометилирование ДНК и инактивацию генов-супрессоров опухолей [53, 54]. На протяжении ряда лет отмечалось, что концентрация ГЦ в плазме крови ассоциирована с риском онкогенеза [55, 56]. Однако причинно-следственная связь между уровнем ГЦ и онкологическими заболеваниями остается спорной. Например, результаты ряда обзорных исследований свидетельствуют, что ГЦ является фактором риска некоторых видов рака,

например рака молочной железы и рака предстательной железы [57, 58]. Данные других исследований говорят об обратном [58, 59].

Таким образом, основываясь на клиническом опыте и обзоре литературы, целесообразно измерять уровень ГЦ в плазме крови в любых ситуациях, когда возможна его коррекция. Адекватное обследование рекомендуется всем пациентам, у которых выявлена умеренная или тяжелая степень ГЦ (> 30 мкмоль/л). Крайне важно определять уровень ГЦ у пациентов с артериальными или венозными тромботическими событиями в анамнезе, а также у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, нервно-психическими расстройствами или ассоциациями с глазными либо скелетными аномалиями. При наличии марфаноидного морфотипа, эктопии хрусталика, тяжелой несемейной близорукости, деформации скелета, умственной отсталости и психиатрических симптомов, даже если каждое из этих изменений проявляется изолированно, следует рассмотреть возможность ГЦ. Специфические гематологические аномалии, заболевания почек и бесплодие также могут быть связаны с повышенным уровнем ГЦ.

\*\*\*

Таким образом, определение уровня ГЦ и выявление ГЦ актуальны не только у пациентов кардиологического профиля, как это считалось долгие годы. ГЦ – вероятный фактор коморбидности, провоцирующий развитие множественной патологии внутренних органов. Патогенетический механизм ГЦ обусловлен преимущественно тромбогенным, провоспалительным и прооксидантным действием. При этом только своевременная диагностика ГЦ и адекватная коррекция уровня ГЦ способны предотвратить развитие необратимых последствий для пациента, сохранить ему жизнь и период активного долголетия. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Источник финансирования – федеральный бюджет.

Публикация подготовлена в рамках выполнения фундаментальной научно-исследовательской работы ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» № FGMF-2022-0005.

## Литература

1. Butz L.W., Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. J. Biol. Chem. 1932; 99: 135–142.
2. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. Curr. Med. Chem. 2014; 21 (32): 3662–3672.
3. Ho P.L., Collins S.C., Dhitavat S., et al. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. J. Neurochem. 2001; 78 (2): 249–253.
4. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. Cell Biochem. Biophys. 2010; 57 (2–3): 49–58.
5. Shenoy V., Mehendale V., Prabhu K., et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. Indian J. Clin. Biochem. 2014; 29 (3): 339–344.

6. Ibrahim A.S., Mander S., Hussein K.A., et al. Hyperhomocysteinemia disrupts retinal pigment epithelial structure and function with features of age-related macular degeneration. *Oncotarget*. 2016; 7 (8): 8532–8545.
7. Schöneich C. Sulfur radical-induced redox modifications in proteins: analysis and mechanistic aspects. *Antioxid. Redox Signal*. 2017; 26 (8): 388–405.
8. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1999; 196: 217–246.
9. Büdy B., O'Neill R., DiBello P.M., et al. Homocysteine transport by human aortic endothelial cells: Identification and properties of import systems. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006; 446 (2): 119–130.
10. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2020; 12: 1179573520962230.
11. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B<sub>12</sub>. *Inherit. Metab. Dis.* 2019; 42 (4): 673–685.
12. Romain M., Sviri S., Linton D.M., et al. The role of vitamin B<sub>12</sub> in the critically ill – a review. *Anaesth. Intensive Care*. 2016; 44 (4): 447–452.
13. Friedman A.N., Bostom A.G., Selhub J., et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (10): 2181–2189.
14. Alsahli S., Al Anazi A., Al Hatlani M.M., et al. Severe Crohn's disease manifestations in a child with cystathionine β-synthase deficiency. *ACG Case Rep. J.* 2018; 5: e93.
15. Li D., Liu H.X., Fang Y.Y., et al. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: Decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β-synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reprod. Biomed.* 2018; 37 (2): 234–241.
16. Zhong K., Xu T., Peng Y., et al. Plasma homocysteine and prognosis for acute ischemic stroke: a gender-specific analysis from the CATIS randomized clinical trial. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (3): 2022–2030.
17. Montalesco G., Ankri A., Chadeveau-Wekemans B., et al. Plasma homocysteine and degree of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 1997; 60 (3): 295–300.
18. Young F., Tan H.M., Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Sheng Li Xue Bao.* 2005; 57 (2): 103–114.
19. Ungvari Z., Chisar A., Edwards J.G., et al. Increased production of superoxide in coronary arteries in hyperhomocysteinemia. *Arteriosclerosis. Thrombus. Vasc. Biol.* 2003; 23 (3): 418–424.
20. Liao D., Tan H., Hui R., et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and increasing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.* 2006; 99 (6): 598–606.
21. Jakubowski H. Pathophysiological hypothesis of homocysteine-thiolactone-mediated vascular disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 Suppl 9: 155–167.
22. Undas A., Brożek J., Jankowski M. et al. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and lysis resistance in humans. *Arteriosclerosis. Thrombus. Vasc. Biol.* 2006; 26 (6): 1397–1404.
23. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine induces inflammation in retina and brain. *Biomolecules.* 2020; 10: 3.
24. Wald D.S., Wald N.J., Morris J.C., et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: assessing causation in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ.* 2006; 333 (7578): 1114–1117.
25. Faverzani J.L., Hammerschmidt T.G., Sitt A., et al. Oxidative stress in homocystinuria induced by cystathionine beta-synthase deficiency: results in patients and in animal models. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (8): 1477–1485.
26. Castro R., Rivera I., Struys E.A., et al. Increases in homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular diseases. *Clin. Chem.* 2003; 49 (8): 1292–1296.
27. Chumenkovych S.F., Selhub J., Bagley J., et al. In cystathionine beta-synthase knockout mice, an increase in total plasma homocysteine levels increases tissue levels of S-adenosylmethionine, but S-adenosylmethionine reactions and DNA methylation are tissue-specific. *J. Nutr.* 2002; 132 (8): 2157–2160.
28. Jacobsen D.V. Homocysteine and vitamins in cardiovascular diseases. *Clin. Chem.* 1998; 44 (8 Pt 2): 1833–1843.
29. Fan R., Zhang A., Zhong F. Association between homocysteine levels and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis in prospective studies. *Researcher.* 2017; 7: 4769.
30. Pusceddu I., Herrmann W., Kleber M.E., et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B<sub>6</sub>, and mortality: the ludwigshafen cardiovascular risk and disease study. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59 (4): 1399–1411.
31. Vafai S.B., Stock J.B. Protein phosphatase 2A methylation: A link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's disease. *FEBS Lett.* 2002; 518 (1–3): 1–4.
32. Obeid R., McCaddon A., Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45 (12): 1590–1606.
33. Sharma M., Tiwari M., Tiwari R.K. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 117 (5): 287–296.
34. Akbari M.T., Naderi A., Saremi L., et al. Methionine synthase A2756G variation is associated with the risk of retinoblastoma in Iranian children. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 (6): 1023–1025.
35. Yilmaz M., Arıkan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *Clin. Exp. Optom.* 2020; 103 (6): 804–807.
36. Tan A.G., Mitchell P., Rojchchina E., et al. Serum homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, and folate, and the prevalence and incidence of posterior subcapsular cataract. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 56 (1): 216–220.
37. Lei X., Zeng G., Zhang Y., et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018; 10: 61.
38. Rada J.A., Shelton S., Norton T.T. The sclera and myopia. *Exp. Eye Res.* 2006; 82 (2): 185–200.
39. Carrillo-Carrasco N., Chandler R.J., Venditti C. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, type cblC. I. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *E. Inheritance. Metab. Dis.* 2011; 35: 91–102.

40. Partearroyo T, Vallesillo N, Mandruzzato G, et al. Deficiency of betaine-homocysteine S-methyltransferase causes increased susceptibility to noise hearing loss associated with hyperhomocysteinemia of plasma. *FASEB J.* 2019; 33 (5): 5942–5956.
41. Canto Cetina T, Polanco-Reyes L, Ballote-Zapata M, et al. Homocisteína y perfil de lípidos en embarazo normal y embarazo complicado con preeclampsia. *Rev. Esp. Med. Quir.* 2014; 19: 423–430.
42. Van Goole JJ, Hirche H, Lacks H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod. Toxicol.* 2018; 80: 73–84.
43. Kozhich V, Sokolová J, Morris A.A.M., et al. Cystathionine  $\beta$  synthase deficiency in the E-HOD registry, Part I: Response to pyridoxine as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. E. Inheritance. *Metab. Dis.* 2020; 44 (3): 677–692.
44. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14 (1): 66.
45. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1421.
46. Liu S., Sun H., Lin H., et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid atherosclerosis: a cross-sectional study of China's middle-aged population. *Nutrition.* 2018; 53: 115–119.
47. Hayer G.R., van der Graaf Y, Oleihook J.K., et al. Homocysteine levels are elevated in patients with metabolic syndrome but are not associated with increased cardiovascular risk, unlike patients without metabolic syndrome. *Heart.* 2007; 93 (2): 216–220.
48. Oron-German M., Rosenthal T., Sela B-A. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. *Metabolism.* 2003; 52 (11): 1491–1495.
49. Fonseca V., Keebler M., Dicker-Brown A., et al. Effect of troglitazone on plasma homocysteine, hepatic and erythrocytic S-adenosylmethionine and S-adenosyl homocysteine and enzymes in homocysteine metabolism in Zucker rats. *Metabolism.* 2002; 51 (6): 783–786.
50. Najib S., Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: the possible role of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK), Glycogen Synthase-3 (GSK-3), and p70 S6K Phosphorylation. *J. Mol. Endocrinol.* 2005; 34 (1): 119–126.
51. Guimarães D.A., Cardoso J., Dusse L.M., et al. Effect of oral hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85 (11): 1304–1306.
52. Wu L.L., Wu J. T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 322 (1–2): 21–28.
53. Ames B.N. DNA damage as a result of micronutrient deficiencies is probably the main cause of cancer. *Mutat Res.* 2001; 475 (1–2): 7–20.
54. Dutti S.J., Narayanan S., Brand G.M., et al. Effect of folic acid deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002; 132 (8 Suppl): 2444S–2449S.
55. Lin J, Lee I.M., Song Y, et al. Homocysteine and cysteine in blood plasma and the risk of breast cancer in women. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2397–2405.
56. Gatt A., Makris A., Cladd H., et al. Hyperhomocysteinemia in women with advanced breast cancer. *Int. J. Lab. Hematol.* 2007; 29 (6): 421–425.
57. Golke J. H., Lloyd S.M., Basu S., et al. Methionine-homocysteine pathway in African American prostate cancer. *JNCI Cancer Spectrum.* 2019; 3: pkz019.
58. Wu K., Hellswell K.J., Comstock G.W., et al. A prospective study of folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and pyridoxal-5'-phosphate (B<sub>6</sub>) and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8 (3): 209–217.
59. Agnoli S., Grioni S., Krogh W, et al. Riboflavin and vitamin B-6 in plasma, but not homocysteine, folic acid, or vitamin B<sub>12</sub>, are inversely related to breast cancer risk in the European prospective cancer and nutrition study-varese cohort. *J. Nutr.* 2016; 146 (6): 1227–1234.

## Homocysteine – a Multifactor of Comorbidity

S.A. Derbeneva<sup>1</sup>, O.Sh. Oynotkinova<sup>2,3</sup>, A.V. Starodubova<sup>1</sup>, A.V. Pogozheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Healthcare of the City of Moscow

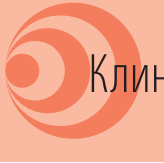
<sup>3</sup> Russian State Social University

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

*Homocysteine (HC) is an amino acid containing a sulfhydryl group, an intermediate product in the metabolism of the amino acids methionine and cysteine. Elevated HC level, hyperhomocysteinemia (HHC) and homocystinuria are associated with various pathologies not only in adults but also in children. Causes of hcy include genetic mutations and enzyme deficiencies in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, and cystathionine beta-synthase. HHC can be caused by folate deficiency, vitamin B12 deficiency, and to a lesser extent, vitamin B6 deficiency, which affects methionine metabolism. Mechanisms underlying HC neurotoxicity include oxidative stress, DNA damage, protein thiolation, or protein homocysteinylolation, causing apoptosis and excitotoxicity. Recent data also indicate that inflammation occurring in the background of HHC is accompanied by an increase in the level of several cytokines and changes in DNA methylation. All this in total has a damaging effect on the cells of many organs and systems of the human body. This review presents evidence supporting a causal role for HHC in the development of multiple comorbidities.*

**Keywords:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease, comorbidity, vitamins





# Влияние коморбидности и периоперационных рисков на выбор этапности хирургического лечения пожилых кардиоонкологических пациентов

С.А. Цацурова, А.А. Сумбаев, А.Л. Беджанян, Е.А. Тюрина, Е.П. Евсеев, Ю.В. Фролова

Адрес для переписки: Сабрина Александровна Цацурова, tsatsurova99@list.ru

Для цитирования: Цацурова С.А., Сумбаев А.А., Беджанян А.Л. и др. Влияние коморбидности и периоперационных рисков на выбор этапности хирургического лечения пожилых кардиоонкологических пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 82–87.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-82-87

*По мере старения населения резко возрастает частота развития сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и других хронических патологий. Увеличивающаяся распространенность общих факторов риска, патогенетических механизмов развития и генетических особенностей способствует развитию сердечно-сосудистой патологии и колоректального рака (КРР) у одного пациента. В статье представлен клинический случай успешного этапного хирургического лечения КРР и сочетанного порока сердца у 74-летнего коморбидного пациента на базе многопрофильного хирургического центра. Описаны клинико-диагностические и лабораторные особенности ведения кардиоонкологического пациента, позволившие минимизировать периоперационные риски развития осложнений на всех этапах онкологического и кардиологического хирургических вмешательств благодаря персонифицированному подходу мультидисциплинарной кардиоонкологической команды.*

**Ключевые слова:** кардиоонкология, колоректальный рак, комбинированный порок сердца, коморбидность

## Введение

В течение последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования остаются лидирующими причинами смерти в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от ССЗ умирает свыше 17 млн человек [1]. По прогнозам, к 2030 г. этот показатель возрастет до 23 млн [2].

Колоректальный рак (КРР) относится к наиболее распространенным видам рака в мире: он занимает 3-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и является второй причиной смерти от опухолевых заболеваний. ССЗ у онкологических больных – вторая по частоте причина смерти. Согласно статистике ВОЗ, к 2030 г., как и в случае с ССЗ, частота КРР возрастет на 60%. Это означает возникновение более чем 2,2 млн новых случаев рака и примерно 1,1 млн смертей ежегодно [2]. Чаще всего КРР диагностируется у лиц старше 60 лет. Именно в этом возрасте обнаруживается несколько сопутствующих хронических заболеваний, в частности со стороны сердечно-сосудистой (СС) системы, не только влия-

ющих на тактику лечения, но и определяющих этапность, эффективность и долгосрочные результаты лечения по поводу КРР и СС патологии [3].

Цель публикации данного клинического случая – акцентировать внимание многопрофильных специалистов на скрининге, мониторинге и этапности выбора оптимальной тактики лечения пожилых кардиоонкологических пациентов с КРР и тяжелой коморбидной СС патологией.

## Клинический случай

Пациент Р. 1950 г.р. до обращения в Российский научный центр хирургии (РНЦХ) им. академика Б.В. Петровского наблюдался у кардиолога по месту жительства с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выводящего тракта (ОВТ) левого желудочка (ЛЖ). Относительная недостаточность митрального клапана 3-й степени. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения функционального класса (ФК) II. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.



Постоянно принимал бисопролол 2,5 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут, торасемид 5 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. В марте 2022 г. в связи с клиникой декомпенсации ХСН госпитализирован в стационар по месту жительства, где впервые были выявлены железодефицитная анемия, скрытая кровь в кале. По данным колоноскопии: в прямой кишке на расстоянии 9–14 см от ануса блюдцеобразной формы полуциркулярно растущее эпителиальное образование размером 35 × 50 мм, имеющее вид язвенного дефекта с неравномерным дном, края бугристые, инфильтрационные, возвышающиеся над уровнем слизистой (рис. 1). В ходе морфологического исследования диагностирована аденокарцинома умеренной степени дифференцировки опухоли с изъязвлением и прорастанием в околокишечную клетчатку (рис. 2). При выполнении магнитно-резонансной томографии брюшной полости и органов малого таза данных об отдаленных метастазах не получено, выявлены образование в верхнеампулярном отделе прямой кишки, левосторонняя паховая грыжа, мелкая киста в S8 печени (рис. 3). Результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: умеренные пневмофиброзные изменения легочной ткани, атеросклероз аорты и коронарных артерий, небольшая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Пациент был направлен в отделение колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. академика Б.В. Петровского для решения вопроса о хирургическом лечении КРР. Данные выполненной в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского эхокардиографии (ЭхоКГ) с провокационными пробами: исходный диагноз гипертрофической кардиомиопатии с ОВТ ЛЖ исключен; конечный диастолический объем ЛЖ – 103 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 31 мл, ударный объем ЛЖ – 72 мл, ФВ ЛЖ – 70% (по Симпсону); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 53 мм рт. ст. Впервые выявлены сочетанный аортально-митрально-трикуспидальный порок сердца: аортальный стеноз ( $S_{ao} = 1,5 \text{ см}^2$ ), аортальная недостаточность 2-й степени, пролапс митрального клапана 3-й степени с атриомегалией, концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ, преимущественно в области межжелудочковой перегородки без признаков ОВТ ЛЖ и внутрижелудочковой обструкции, трикуспидальная недостаточность 3-й степени. При выполнении стресс-ЭхоКГ пробы с физической нагрузкой данных о нарушении глобальной и локальной систолической функции ЛЖ, обструкции выходного тракта не получено. На пике нагрузки митральная, аортальная и трикуспидальная недостаточность – без существенной динамики по сравнению с вышеописанными исходными данными.

Таким образом, сформулирован клинический диагноз:

- ✓ основной диагноз: рак прямой кишки рТ3N0 cM0 стадии II;
- ✓ сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Сочетанный аортально-митрально-трикуспидальный порок сердца. Пролапс створок митрального клапана с формированием недостаточности 3-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 3-й степени.

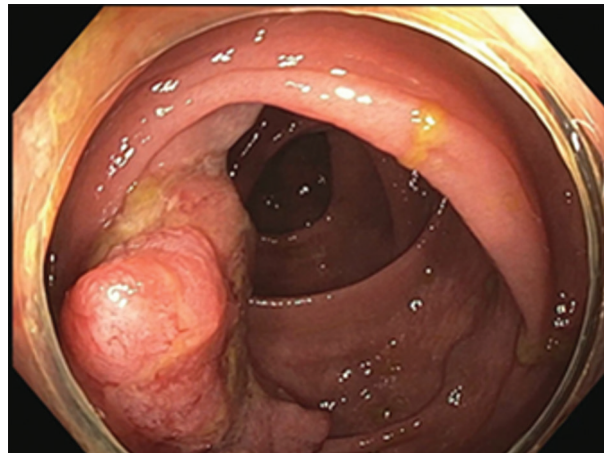


Рис. 1. Колоноскопия: опухоль прямой кишки

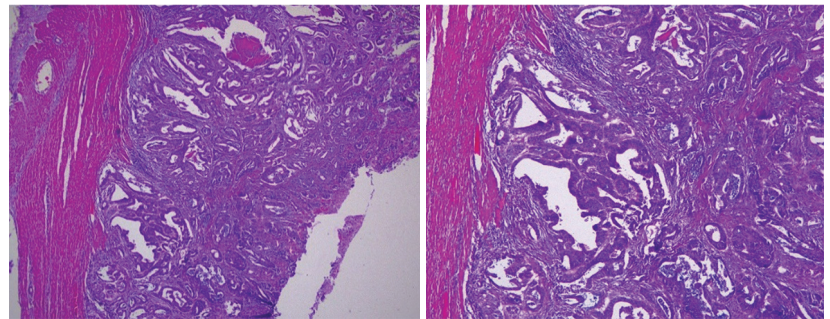


Рис. 2. Гистологический препарат: аденокарцинома (окраска по Крейбергу)



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов малого таза

Легочная гипертензия 1-й степени. Комбинированный дегенеративный порок аортального клапана с преобладанием недостаточности 2–3-й степени, незначительный стеноз аортального клапана. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, II ФК по NYHA. Железодефицитная анемия.

Мультидисциплинарным кардиоонкологическим консилиумом центра, состоящим из кардиологов, сердечно-сосудистых и абдоминальных хирургов, онкологов, анестезиологов-реаниматологов, было принято решение на первом этапе выполнить резекцию КРР, на втором – провести хирургическое лечение порока сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК).





25 мая 2022 г. в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского выполнены робот-ассистированная передняя резекция прямой кишки и превентивная илеостомия. Послеоперационный период протекал на фоне явлений пареза верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дисфункции илеостомы (купированы на фоне инфузионной терапии, декомпрессии желудка назогастральным зондом). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение врачей по месту жительства с последующей консультацией врача-онколога для решения вопроса об объеме и сроках проведения химиотерапевтического лечения.

10 августа 2022 г. после первого сеанса химиотерапии у пациента развилась острая почечная недостаточность, по поводу чего получил сеансы гемодиализа с положительной динамикой. Впоследствии наблюдался у врачей по месту жительства, периодически отмечал приступы учащенного неритмичного сердцебиения, отеки нижних конечностей и одышку при физической нагрузке (быстрая ходьба до 300 метров). При обследовании по месту жительства, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), зарегистрирован синусовый ритм с короткими эпизодами (до 10 минут) пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), в связи с чем по каналу телемедицины кардиологом РНЦХ им. академика Б.В. Петровского скорректирована доза бета-блокаторов с увеличением суточного приема бисопролола до 5 мг. Назначена антикоагулянтная терапия: апиксабан 5 мг два раза в день.

Из-за высокого риска развития СС осложнений по шкале RCRI, в частности тромбоземболических, и прогрессирования нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде на фоне электролитных нарушений, связанных с наличием колостомы, в ноябре 2022 г. кардиоонкологической командой было принято решение о ее досрочном закрытии в условиях РНЦХ им. академика Б.В. Петровского.

В июне 2023 г. в связи с прогрессированием клинических признаков ХСН на фоне сочетанного аортально-митрально-трикуспидального порока сердца и пароксизмальной тахисистолической формы ФП пациент был госпитализирован в отделение хирургии пороков сердца РНЦХ им. академика Б.В. Петровского для выполнения второго этапа лечения – кардиохирургического вмешательства в условиях ИК.

Результаты предоперационной ЭхоКГ (исследование проведено на фоне тахисистолической формы ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 150 в минуту) по сравнению с данными от 2022 г. показали снижение ФВ ЛЖ до 48%, дилатацию правых камер сердца с формированием трикуспидальной недостаточности 2–3-й степени, повышение СДЛА до 45 мм рт. ст., эффект спонтанного эхо-контрастирования в левых камерах сердца.

Результаты селективной коронарографии: правый тип кровоснабжения сердца, передняя нисходящая артерия имеет неровности контуров в среднем сегменте, остальные коронарные артерии не изменены.

При выполнении дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных артерий выявлены ультразвуковые (УЗ) признаки умеренно выраженных атеросклеротических изменений с максимальным стенозом правой внутренней сонной артерии (ВСА) до 40%, левой ВСА и правой подключичной артерии до 30%. ДС артерий нижних конечностей: УЗ-признаки умеренно выраженных атеросклеротических изменений со стенозами общей бедренной и глубокой бедренной артерий до 30%. После проведенного дообследования был сформулирован клинический диагноз:

✓ основное заболевание: синдром соединительнотканной дисплазии. Сочетанный аортально-митрально-трикуспидальный порок сердца. Пропал створок митрального клапана с формированием митральной недостаточности 3-й степени. Относительная трикуспидальная недостаточность 3-й степени. Легочная гипертензия 1-й степени. Комбинированный дегенеративный порок аортального клапана с преобладанием недостаточности 2-й степени, незначительный стеноз аортального клапана (Sao – 1,6 см<sup>2</sup>). Гипертоническая болезнь стадии III, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 4. Атеросклероз коронарных артерий, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма ФП. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC – 4 балла. HAS-BLED – 2 балла. ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, ФК III по NYHA;

✓ сопутствующие заболевания: рак прямой кишки рТ3N0 cM0 стадии II. Состояние после робот-ассистированной передней резекции прямой кишки, превентивной илеостомии (май 2022 г.), закрытия колостомы (ноябрь 2022 г.). Хроническая болезнь почек стадии IIIA (скорость клубочковой фильтрации – 47,6 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

В июле 2023 г. в условиях ИК выполнена операция протезирования митрального клапана с сохранением задней створки (механический протез SJM Masters 29), пластики трикуспидального клапана по Де-Вега, парааннулярной пластики левого предсердия, резекции ушка левого предсердия, криоабляция по методике Cox-Maze IV. Ближайшие сутки послеоперационного периода в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) протекали без осложнений. На вторые сутки после операции пациент был переведен в отделение, однако через несколько часов на фоне отсутствия сознания и дыхания (обнаружено дежурным медицинским персоналом, в палате начат непрямой массаж сердца) был экстренно переведен в ОРИТ. На ЭКГ-мониторе – желудочковая тахикардия с широкими комплексами и ЧСС до 160 в минуту. Выполнена электроимпульсная терапия с восстановлением синусового ритма, подключен к аппарату искусственной вентиляции легких, начаты внутривенная инфузия амиодарона и кардиотоническая поддержка с положительной динамикой. На седьмые сутки после операции переведен в палату. Послеоперационный госпитальный период протекал без осложнений. По результатам





контрольной ЭхоКГ при выписке: гемодинамические параметры на протезе митрального клапана в пределах нормы ( $V_{\max} - 1,75$  м/с, PGr – 12,2/5,2 мм рт. ст.,  $S_{\text{мо}} - 3,0$  см<sup>2</sup>), гемодинамические параметры на трикуспидальном клапане удовлетворительные (диаметр фиброзного кольца трехстворчатого клапана – 32 мм,  $V_{\max} - 0,4$  м/с, PGr – 0,7/0,6 мм рт. ст.), трикуспидальная недостаточность 1-й степени. В послеоперационном периоде пациенту оптимизировали медикаментозную терапию с назначением бета-блокаторов, петлевых диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антиаритмических препаратов, блокаторов альдостерона. Выполнен персонализированный подбор антикоагулянтов под контролем международного нормализованного отношения. На десятые сутки после операции выписан из стационара в удовлетворительном состоянии без убедительных данных о наличии затяжных приступов стенокардии, гемодинамически значимых нарушениях ритма сердца и проводимости, нарастании клинических признаков недостаточности кровообращения под наблюдение врачей по месту жительства.

В дальнейшем пациент наблюдался у врачей по месту жительства и в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского. В октябре 2023 г. в плановом порядке обратился к кардиологу РНЦХ по поводу приступов неритмичного сердцебиения, одышки при физической нагрузке (быстрая ходьба до 500 метров). На приеме выполнена коррекция кардиальной терапии. Из-за недостижения целевого уровня ЧСС отменен бисопролол и назначен метопролол 100 мг/сут. Для контроля ритма продолжен прием амиодарона 100 мг пять дней в неделю, в связи с сохраняющейся тенденцией к суточной гипотензии снижена доза тинидоприла до 2,5 мг/сут. По поводу клинической симптоматики ХСН на фоне ФВ ЛЖ 48% и повышенного уровня NT-proBNP до 903,8 пг/мл к терапии добавлен дапаглифлозин 10 мг. Через шесть месяцев на фоне вышеописанной оптимизации кардиальной терапии в анализах крови отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня NT-proBNP до 688 пг/мл.

Результаты ЭхоКГ (май 2024 г.): увеличение ФВ ЛЖ – 70%, снижение СДЛА до 38 мм рт. ст., гемодинамические параметры и функции механического протеза SJM Masters – 29 в пределах нормы (PGr – 12,0/3,4 мм рт. ст.,  $S_{\text{мо}} - 3,5$  см<sup>2</sup>), сохраняется дилатация полостей обоих предсердий (индекс объема левого предсердия – 65,9 мл/м<sup>2</sup>, правого – 47,7 мл/м<sup>2</sup>), аортальная недостаточность 2-й степени, гемодинамические параметры на трикуспидальном клапане удовлетворительные –  $V_{\max} - 0,8$  м/с, PGr – 3,2 мм рт. ст., PGr TR – 33 мм рт. ст., трикуспидальная недостаточность 1-й степени.

Данные ХМ ЭКГ (май 2024 г.): синусовый ритм с эпизодами миграции водителя ритма (синусовый узел – АВ-соединение) (рис. 4), зафиксированы 46 эпизодов СА-блокады с паузами до 2 секунд, наджелудочковая эктопическая активность, представленная 288 одиночными сокращениями. Диагностически значимая динамика сегмента ST не выявлена.

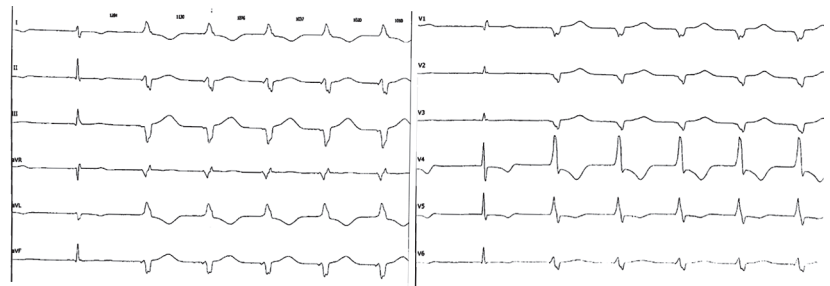


Рис. 4. Фрагмент электрокардиограммы (холтеровское мониторирование)

## Обсуждение

Высокий уровень заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований и ССЗ, а также их частая встречаемость у одного пациента, особенно пожилого возраста, объясняется наличием общих факторов риска (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, табакокурение), генетических особенностей и схожестью биологических путей развития указанных нозологий [4, 5]

В исследовании R. Florido и соавт. среди пациентов, особенно пожилого возраста, перенесших рак, отмечался более высокий риск развития сердечной недостаточности и других ССЗ. Как показал анализ медицинских параметров 12 000 пациентов, онкологические пациенты представляют группу высокого риска развития ССЗ. Кроме того, у пациентов с КРР по сравнению с другими видами рака достоверно более высокий риск развития СС патологии [6].

В представленном клиническом случае пожилой пациент без предшествующего онкологического анамнеза поступил в стационар по месту жительства с клиническими признаками декомпенсации ХСН, где ему диагностировали гипертрофическую кардиомиопатию с ОВТ ЛЖ и рекомендовали кардиохирургическое лечение в условиях ИК. При прохождении предоперационного дообследования для выполнения планового хирургического лечения порока сердца впервые выявлена анемия с положительным анализом кала на скрытую кровь. На основании данных колоноскопии с последующим гистологическим исследованием выявленного новообразования диагностирована аденокарцинома прямой кишки.

Для уточнения диагноза со стороны СС системы в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского была выполнена ЭхоКГ, в том числе с провокационными пробами, по данным которой исходный диагноз гипертрофической кардиомиопатии с ОВТ ЛЖ был исключен и впервые диагностирован сочетанный трехклапанный порок сердца с легочной гипертензией 1-й степени.

Полученные данные кардинально изменили исходно выбранную тактику лечения, что повлияло и на этапность выбора хирургического вмешательства у ослабленного полиморбидного кардиоонкологического пациента.

В настоящее время пороки клапанов сердца, в частности аортально-митрально-трикуспидального, являются одной из самых часто встречающихся сердечных патологий. Пороки у лиц, госпитализированных в ста-



ционар кардиологического и кардиохирургического профиля или наблюдаемых амбулаторно, отмечаются в 34,3% случаев [7].

Для пациентов с трехклапанными пороками характерно развитие суправентрикулярных аритмий, в частности ФП, на долю которой приходится 30–40% случаев [8].

Развитие ФП у таких больных обусловлено перерастанием левого предсердия, поэтому своевременное устранение данного патогенетического фактора может привести к нормализации сердечного ритма [9].

ФП также является частым самостоятельным осложнением после хирургических вмешательств [10]. Считается, что в большинстве случаев развитие ФП потенцируется сочетанием множества механизмов и факторов. Именно интраоперационные триггеры, такие как управляемая гипотензия, анемия, травматизация и болевой синдром, могут непосредственно влиять на формирование патологического аритмогенного субстрата [11].

Согласно данным как национальных, так и международных исследований, именно ССО считаются ведущими в структуре периоперационной смертности при экстракардиальной хирургии [12]. Актуальными международными градациями увеличения периоперационного риска ССО является пересмотренный индекс сердечного риска (Revised Cardiac Risk Index, RCRI) [13].

У нашего пациента с трехклапанным пороком сердца, прооперированного по поводу КРР, в отдаленном периоде развилась пароксизмальная форма ФП. При расчете стратификации 30-дневного риска развития и прогрессирования ССО по шкале RCRI в послеоперационном периоде выявлен высокий риск – III, риск основных сердечных событий – 10%, индекс коморбидности Чарлсона – 9 баллов. В связи с этим в ноябре 2022 г. в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского досрочно выполнено закрытие колостомы для снижения прогрессирования электролитных нарушений.

К. Singh и соавт. (2020) проанализировали 52 исследования с участием в общей сложности 11 459 306 пациентов и доказали, что использование статинов снижает риск развития КРР на 60% у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и на 20% у пациентов без этого заболевания [14].

R. Balkrishnan и соавт. использовали базу данных Medicare Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) для обзора результатов лечения 13 982 пациентов в возрасте 65 лет и старше с диагностированным КРР в период с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2012 г. Показано, что гипотензивная терапия ингибиторами АПФ, бета-блокаторами и тиазидными диуретиками способствует повышению показателей выживаемости среди пациентов с КРР и снижает риск развития и прогрессирования ССЗ. Онкологические пациенты, принимающие данную кардиальную терапию, имеют более низкий риск смертности от рака [15].

В представленном клиническом случае пациент получал оптимизированную кардиальную терапию на всех этапах кардиоонкомониторирования, включая ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и статины.

Важным современным принципом химиотерапии является применение максимально переносимых доз цитостатиков, характеризующихся широким спектром побочных явлений, определяемых как токсичность химиотерапии. Наиболее частыми осложнениями полихимиотерапии являются миелосупрессия, поражение кожи и ее придатков (алопеция, ониходистрофия), слизистых оболочек, гастроинтестинальная токсичность, кардио-, нейро-, нефро- и гепатотоксичность, коагулопатии, тератогенные и канцерогенные эффекты [16]. У нашего пациента во время первого курса химиотерапии развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая проведения нескольких сеансов гемодиализа с положительным клиническим исходом и формированием хронической болезни почек стадии IIIA.

Несмотря на высокотехнологичные достижения в области хирургии и появление новых классов противоопухолевых препаратов, в частности молекулярно-таргетных, показатели пятилетней общей выживаемости пациентов с резектабельными стадиями рака толстой кишки остаются на уровне 60% [17]. Сердечно-сосудистая патология – вторая по значимости причина смерти больных раком на всех стадиях заболевания.

В силу неблагоприятных последствий онкохирургического лечения и полихимиотерапии, системного влияния рака на организм человека, частой СС коморбидности внимание специалистов должно быть сосредоточено на проблеме развития и прогрессирования уже имеющейся СС патологии.

## Заключение

У кардиоонкологических пожилых пациентов мультиморбидность не только определяет течение и прогноз злокачественных опухолей и ССЗ, но и нередко влияет на выбор тактики ведения, последовательности хирургического лечения и оптимизацию медикаментозной терапии. В частности, сопутствующая хроническая сердечная недостаточность на фоне сочетанного порока сердца в значительной мере отягощает течение послеоперационного периода у пациентов с КРР. В ряде случаев имеющаяся патология сочетается с артериальной гипертензией, ФП, анемией, которые являются независимыми факторами риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Представленный клинический случай демонстрирует вклад мультидисциплинарной кардиоонкологической команды в персонифицированную оценку полученных клиничко-инструментальных и лабораторных данных на всех этапах стационарного хирургического лечения, амбулаторного мониторинга для стратификации риска возможных периоперационных осложнений у пожилых кардиоонкологических пациентов. Это позволяет замедлить прогрессирование коморбидных заболеваний и увеличить долгосрочный прогноз выживаемости. ☺

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Минобрнауки России (FURG-2023-0002).



## Литература

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–171.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e442.
3. Chong R.C., Ong M.W., Tan K.Y. Managing elderly with colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol*. 2019; 10 (6): 1266–1273.
4. Mandalà M., Roila F. Colorectal cancer and cardiovascular diseases: are we closing the gap between knowledge and action? *Eur. J. Int. Med*. 2021; 87: 13–14.
5. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared Risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133 (11): 1104–1114.
6. Florido R., Daya N.R., Ndumele C.E., et al. Cardiovascular disease risk among cancer survivors: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022; 80 (1): 22–32.
7. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 386 (9540): 1005–1011.
8. Bhandari S., Subramanyam K., Trehan N. Valvular heart disease: diagnosis and management. *J. Assoc. Physicians. India*. 2007; 55: 575–584.
9. Kim J.B., Ju M.H., Yun S.C., et al. Mitral valve replacement with or without a concomitant Maze procedure in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2010; 96 (14): 1126–1131.
10. Bhavé P.D., Goldman L.E., Vittinghoff E., et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am. Heart J*. 2012; 164 (6): 918–924.
11. Walsh S.R., Oates J.E., Anderson J.A., et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis*. 2006; 8 (3): 212–216.
12. Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thompson K.D., et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372 (9633): 139–144.
13. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur. Heart J*. 2022; 43 (39): 3826–3924.
14. Singh K., Yakubov S., Nadeem A. Statin use reduces the risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis and systematic review. Presentation presented at: ACG Annual Scientific Meeting, Virtual. 2020.
15. Balkrishnan R., Desai R.P., Narayan A., et al. Associations between initiating antihypertensive regimens on stage I-III colorectal cancer outcomes: A Medicare SEER cohort analysis. *Cancer Med*. 2021; 10 (15): 5347–5357.
16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М., 2018.
17. Oliphant R., Nicholson G.A., Horgan P.G., et al. Deprivation and colorectal cancer surgery: longer-term survival inequalities are due to differential postoperative mortality between socioeconomic groups. *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20 (7): 2132–2139.

### The Influence of Comorbidity and Perioperative Risks on the Choice of Stages of Surgical Treatment of Elderly Cardio-Oncological Patients

S.A. Tsatsurova, A.A. Sumbaev, A.L. Bedzhanyan, Ye.A. Tyurina, Ye.P. Evseev, Yu.V. Frolova

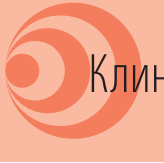
*B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery*

Contact person: Sabrina A. Tsatsurova, tsatsurova99@list.ru

*As the population ages, the incidence of cardiovascular disease, malignancies, and other chronic pathological nosologies increases dramatically. The increasing prevalence of common risk factors, pathogenetic developmental mechanisms and genetic features contribute to the development of cardiovascular pathology and colorectal cancer in one patient. The article presents a clinical case of successful staged surgical treatment of colorectal cancer and combined heart disease in a 74-year-old comorbid patient at a multidisciplinary surgical center. Clinical and diagnostic and laboratory features of cardio-oncological patient management have been described, which made it possible to minimize perioperative risks of complications at all stages of oncological and cardiological surgical interventions due to a personalized approach on the part of a multidisciplinary cardiology team.*

**Keywords:** cardio-oncology, colorectal cancer, combined heart disease, comorbidity





<sup>1</sup> Российский научный  
центр хирургии  
им. академика  
Б.В. Петровского

<sup>2</sup> Городская  
клиническая  
больница № 67  
им. Л.А. Ворохобова

# Влияние кардиометаболической патологии и приверженности терапии у пациентов с тахииндуцированной кардиомиопатией

И.Г. Полозкова<sup>1,2</sup>, Н.Б. Корчажкина<sup>1</sup>, М.С. Рыбаченко<sup>2</sup>, А.А. Михайлова<sup>1</sup>,  
Е.П. Евсеев<sup>1</sup>, Ю.В. Фролова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Геннадьевна Полозкова, dr.irinapolozkova@gmail.com

Для цитирования: Полозкова И.Г., Корчажкина Н.Б., Рыбаченко М.С. и др. Влияние кардиометаболической патологии и приверженности терапии у пациентов с тахииндуцированной кардиомиопатией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (31): 88–94.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-31-88-94

*Представлены два клинических случая возникновения тахииндуцированной кардиомиопатии (ТИКМП) на фоне длительно существующего трепетания предсердий (ТП) и отсутствия исходно оптимальной медикаментозной терапии. Как известно, ТИКМП характеризуется «обратимостью» после адекватного комплексного лечения ТП, включающего выполнение радиочастотной абляции. В первом случае оценивается роль своевременных диагностики ТИКМП и назначения оптимальной медикаментозной терапии, определяющих тактику ведения полиморбидного пациента с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и внутрисердечным тромбозом. Во втором случае рассматривается результат успешного катетерного лечения ТП у пациента с ТИКМП с последующим улучшением систолической функции миокарда левого желудочка и качества жизни. Необходимо отметить, что в обоих случаях клиническая манифестация декомпенсации хронической сердечной недостаточности, приведшей к развитию ТИКМП, проявилась спустя два года от момента возникновения ТП. Выбор тактики лечения ТИКМП и ее своевременность ограничены выраженностью структурной патологии миокарда и тяжестью сопутствующих заболеваний.*

**Ключевые слова:** тахииндуцированная кардиомиопатия, трепетание предсердий, хроническая сердечная недостаточность, оптимальная медикаментозная терапия, полиморбидный пациент

## Введение

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) является результатом прогрессирующего развития сердечно-сосудистой патологии и одной из ключевых причин инвалидизации и смерти среди трудоспособного населения РФ [1, 2]. Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий

(ТП) – наиболее распространенные предсердные тахикардии, на долю которых приходится более 70% всех наджелудочковых нарушений ритма сердца. ФП и ТП возникают как первично, так и вторично, в том числе на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН), усугубляя систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) за счет ремоделирования миокарда,



и приводят к тахиндуцированной кардиомиопатии (ТИКМП) с последующим формированием миокардиального фиброза [3]. Залогом сохранения адекватного качества жизни пациента с ТИКМП, снижения частоты регоспитализаций, прогрессирования клинических симптомов ХСН и риска развития летальных исходов является устранение такого патогенетического каскада путем эффективного инвазивного метода лечения ФП и/или ТП [4–6].

Эффективность первичной катетерной абляции при ТП составляет 75–90%, повторной по поводу рецидивов ТП – около 100%. При этом частота осложнений не превышает 0,81%. К редким осложнениям после радиочастотной абляции (РЧА) относят развитие полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, окклюзию правой коронарной артерии, тампонаду сердца и пневмоторакс [7–9].

В настоящее время нет единого мнения о применении РЧА в качестве эталонного метода лечения типичного ТП при СНнФВ, преимущественно за счет отсутствия данных крупномасштабных проспективных клинических многоцентровых исследований относительно успешности проведения РЧА при ТП у пациентов с нарушенной систолической функцией ЛЖ [10–12].

В одной из наших недавних публикаций [13] мы поделились собственным клиническим опытом применения криобаллонной абляции при ТИКМП. В данной статье представлены клинические случаи катетерного лечения типичного ТП, приведшего к развитию ТИКМП.

### Клинический случай 1

Пациент В., 50 лет, поступил в стационар с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, отеки и трофические изменения на ногах, увеличение живота, перебои в работе сердца.

Из анамнеза известно, что в течение двух лет у пациента отсутствовала оптимальная кардиальная терапия, несмотря на наличие постоянной формы ТП, артериальной гипертензии на фоне ожирения 2-й степени (индекс массы тела – 36,65 кг/м<sup>2</sup>).

Состояние при поступлении в стационар тяжелое, выраженные отеки на обеих нижних конечностях до верхней трети бедра, трофические изменения голеней, асцит, цианоз носогубного треугольника, частота дыхательных движений – 26–28 в минуту, аускультативно дыхание везикулярное с жестким оттенком, ослабленное в нижних отделах легких с обеих сторон, рассеянные влажные хрипы; тоны сердца приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 128 в минуту, дефицит пульса – 15 уд/мин (ТП), артериальное давление на обеих руках – 100/60 мм рт. ст. Электрокардиограмма, выполненная при госпитализации, показала типичное ТП с ЧСС 128 в минуту (рис. 1).

В анализах крови повышение уровней NT-proBNP до 20 100 пг/мл, С-реактивного белка (СРБ) до 48,15 мг/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 46,5 ЕД/л (КФК-МВ – 7,6 ЕД/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 2,22 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,58 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,10 ммоль/л, тиреотропный гормон



Рис. 1. ЭКГ пациента В. при поступлении в стационар

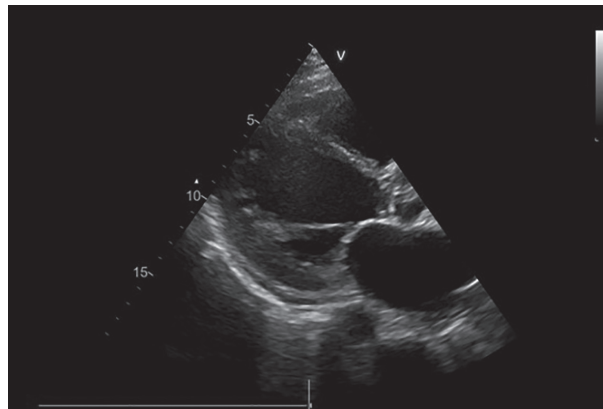


Рис. 2. ЭхоКГ пациента В. при поступлении в стационар

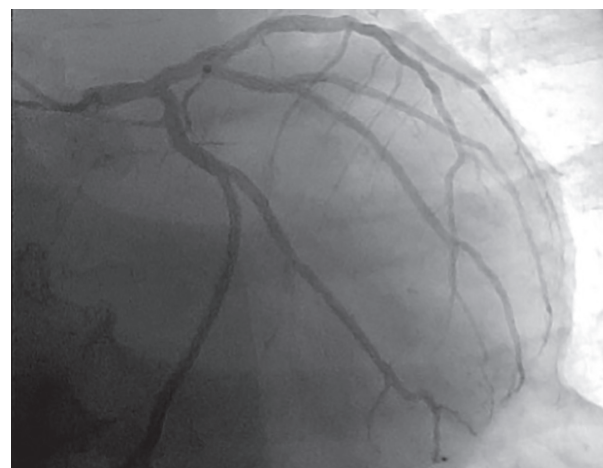


Рис. 3. Ангиография коронарных артерий пациента В.





(ТТГ) – 4,95 мМЕ/л, скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ) – 41 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, гликированный гемоглобин – 7,2%.

Данные трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ): выраженная дилатация левых и правых отделов сердца со снижением ФВ ЛЖ до 25%, конечный диастолический объем ЛЖ – 289 мл, толщина межжелудочковой перегородки – 0,9 см, толщина задней стенки желудочка – 1,0 см, объем левого пред-

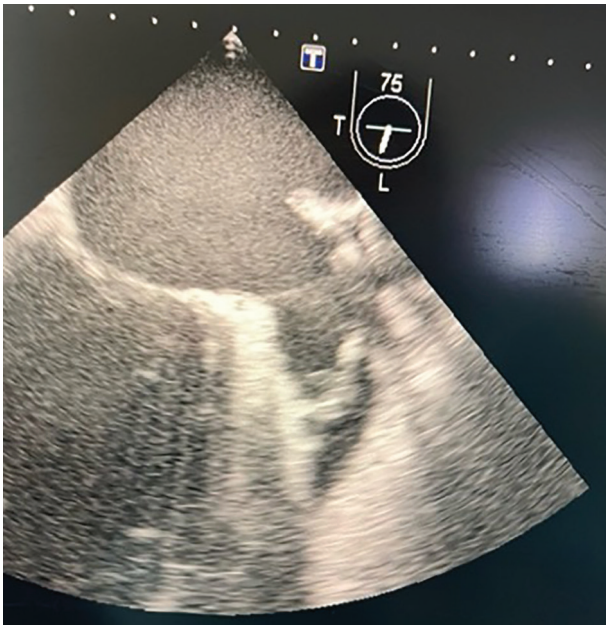


Рис. 4. ЧП ЭхоКГ пациента В.



Рис. 5. ЭКГ пациента О. при поступлении в стационар

сердия – 167 мл, систолическое давление в легочной артерии – 45 мм рт. ст. (рис. 2), перикардиальный выпот, в левой полости до 350 мл свободной жидкости, в правой – около 600 мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: 3000 мл свободной жидкости, гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Для исключения ишемического генеза кардиомиопатии пациенту была выполнена селективная коронароангиография, по данным которой атеросклеротического поражения коронарного русла, требующего хирургического лечения, не выявлено (рис. 3).

Данные холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ): на протяжении всего исследования регистрировалось ТП с АВ проведением 2:1 и ЧСС 85–103–149 в минуту, пауз не выявлено.

На основании результатов клинико-лабораторных исследований пациенту выставлен диагноз: тахиндуцированная неишемическая кардиомиопатия. Нарушение ритма сердца: постоянная форма трепетания предсердий, тахисистолический вариант (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS – 3 балла, HAS-BLED – 2 балла) mEHRA III. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Недостаточность кровообращения (НК) стадии IIБ, функциональный класс (ФК) IV по NYHA. Перикардиальный выпот. Двусторонний гидроторакс. Асцит. Гипертоническая болезнь стадии III, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Ожирение 2-й степени. Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c < 7,0%. Хроническая болезнь почек стадии IIIБ. Некротические трофические язвы голени. Первичный гипотиреоз, впервые выявленный.

Ведущим синдромом в клинической картине была ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне тахиформы ТП. Пациенту оптимизировали кардиальную терапию: валсартан/сакубитрил 100 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, амиодарон в насыщаемой дозе 600 мг/сут под контролем QTc, ривароксабан 20 мг/сут, спиронолактон 100 мг/сут, фуросемид 140 мг/сут. Учитывая некротические трофические язвы голеней и повышенный уровень белков воспаления, пациенту назначили антимикробную терапию.

Пациент выписан на седьмые сутки из стационара с положительной динамикой: увеличение дистанции ходьбы до ФК III по NYHA, исчезновение одышки в покое, уменьшение выпота в брюшной и плевральной полостях по данным контрольных УЗИ, урежение среднесуточной ЧСС на фоне ТП до 82 в минуту по данным контрольного ХМ ЭКГ.

Через месяц пациент повторно был госпитализирован с клинической картиной декомпенсации ХСН. Кроме того, в анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня СРБ до 87,05 мг/л, прокальцитонина до 0,10 нг/мл, NT-proBNP – 16 400 пг/мл, ТТГ – 5,69 мМЕ/л, гликированный гемоглобин – 106 г/л. При этом, по данным ЭхоКГ, зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ до 36%. По данным УЗИ, в левой плев-





ральной полости 250 мл свободной жидкости, в правой – 300 мл, в брюшной полости – до 1000 мл.

Чреспищеводная (ЧП) ЭхоКГ показала тромбоз ушка левого предсердия, в связи с чем пациент был переведен на варфарин под контролем целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) (рис. 4).

Пациент находился на стационарном лечении 16 суток. Отмечалась положительная динамика в клиническом состоянии на фоне кардиальной и антибактериальной терапии. С учетом повышения ФВ ЛЖ и отсутствия жизнеугрожающих аритмий по данным ХМ ЭКГ было принято решение о проведении РЧА кавотрикуспидальной перешейка для лечения ТП после нормализации маркеров воспаления в крови и регресса внутрисердечного тромбоза. Однако через три недели пациент был повторно госпитализирован в стационар с клинической картиной острой сердечно-легочной недостаточности. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием показали правостороннюю тромбоэмболию легочной артерии мелких ветвей в отсутствие признаков тромбоза по данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей. МНО при поступлении – 2,45. Прогрессирование полиорганной недостаточности на фоне исходной декомпенсированной ХСН и полиморбидности привело к летальному исходу через 48 часов от момента госпитализации.

## Клинический случай 2

Пациент О., 74 года, поступил в стационар с жалобами на приступы учащенного сердцебиения, одышку при незначительной физической нагрузке и в покое. Из анамнеза известно, что в течение двух лет пациент страдал пароксизмальной формой ТП. За последние шесть месяцев было предпринято несколько попыток применения медикаментозной и электрической кардиоверсии.

Общее состояние при поступлении в стационар средней тяжести, отеки голеней и стоп. При поступлении на ЭКГ трепетание предсердий, типичная форма, ЧСС – 123 в минуту (рис. 5).

В анализах крови NT-proBNP – 1900 пг/мл, СРБ – 2,04 мг/л, КФК – 74,3 ЕД/л, КФК-МВ – 7,10 ЕД/л, ЛПНП – 1,58 ммоль/л, ТГ – 0,57 ммоль/л, ТТГ – 1,69 мМЕ/л, свободный тироксин (Т4) – 17,06 пмоль/л, клиренс креатинина (по формуле Кокрофта – Голтса с стандартизацией на площадь поверхности тела) – 48 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

ЭхоКГ показала дилатацию правых камер сердца со снижением ФВ ЛЖ до 34% (рис. 6).

ЧП ЭхоКГ – без дополнительных эхо-сигналов (рис. 7).

Результаты ХМ ЭКГ: на протяжении всего исследования зафиксировано типичное ТП с коэффициентом проведения 2:1–4:1.

Селективная коронароангиография – без ангиографически значимых сужений (рис. 8).

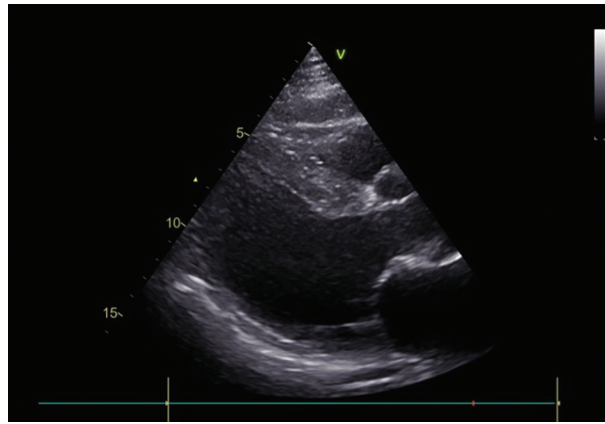


Рис. 6. ЭхоКГ пациента О. при поступлении в стационар

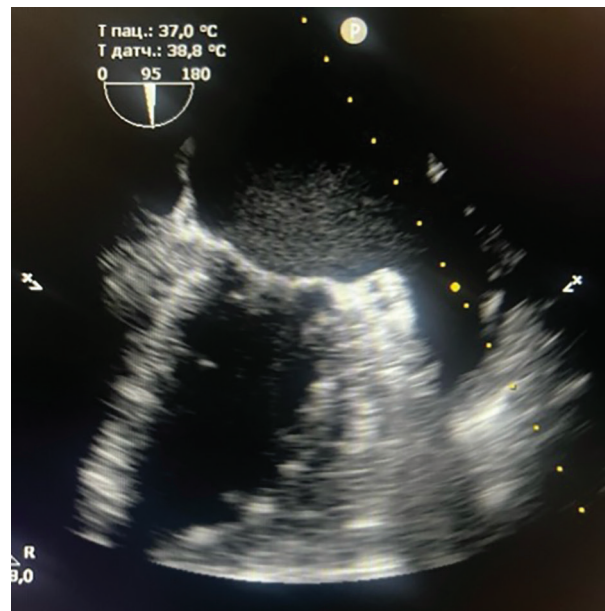


Рис. 7. ЧП ЭхоКГ пациента О.



Рис. 8. Ангиография коронарных артерий пациента О.

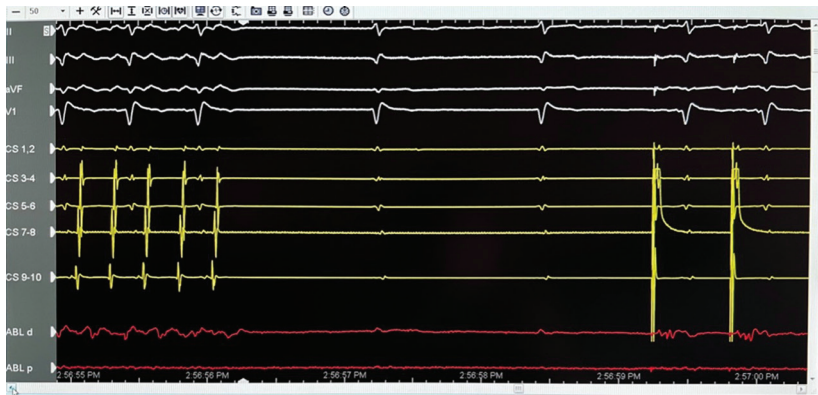


Рис. 9. Восстановление синусового ритма во время выполнения РЧА

На основании полученных результатов выставлен диагноз: тахииндуцированная неишемическая кардиомиопатия. Нарушение ритма сердца: длительно персистирующий пароксизм типичного ТП (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS – 2 балла, HAS-BLED – 1 балл), mEHRA III. ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. НК стадии IIB, ФК IV по NYHA. Гипертоническая болезнь стадии III, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Гипертоническая нефроангиопатия. Хроническая болезнь почек стадии IIIA. Учитывая клиническую картину прогрессирования ХСН на фоне тахиформы ТП с высоким риском развития фатальных осложнений, пациенту провели РЧА катетрической аблации перешейка с восстановлением синусового ритма с ЧСС 62 в минуту во время аблации (рис. 9). В удовлетворительном состоянии пациент выписан под амбулаторное наблюдение.

При контрольном обследовании через шесть месяцев отмечалось увеличение дистанции ходьбы без одышки (повышение ФК до I-II). ЭхоКГ показала возрастание ФВ ЛЖ до 51%. В анализах крови снижение уровня NT-proBNP до 408 пг/мл. По данным ХМ ЭКГ, зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 49–58–97 в минуту, один неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии длительностью 4 секунды с ЧСС 105 в минуту, 28 пароксизмов нетипичного ТП с максимальной продолжительностью 2 минуты 53 секунды.

### Обсуждение

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по лечению тахииндуцированной кардиомиопатии [14]. По мнению T. González-Ferrero и соавт., диагноз ТИКМП подтверждается, когда кардиомиопатия регрессирует после устранения индуцированной аритмии [15]. Такая потенциальная «обратимость» ТИКМП, на наш взгляд, служит убедительным основанием для ранней диагностики и своевременного оперативного вмешательства, которые в совокупности приводят к значительному улучшению систолической функции миокарда ЛЖ и клинических долгосрочных результатов лечения.

Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют не только необходимость персонифицированного подхода к выбору тактики ведения пациентов с ТИКМП для своевременного выполнения РЧА и назначения оптимальной медикаментозной терапии, но и необходимость более широкого применения катетерной аблации при ТП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Как видим, индивидуально подобранное адекватное комплексное лечение ТП приводит к улучшению качества жизни, систолической функции миокарда ЛЖ и снижению повторных госпитализаций.

Появление новых методов лечения ТИКМП, в частности РЧА на фоне оптимальной медикаментозной терапии, дают возможность опосредованно влиять на структурное ремоделирование миокарда на фоне длительно существующей аритмии. Однако в значительной степени декомпенсированное течение СНнФВ в сочетании с АГ, сахарным диабетом, ожирением, хронической болезнью почек, трофическими изменениями кожных покровов само по себе служит независимым фактором риска развития жизнеугрожающих состояний. Результаты второго клинического наблюдения подтверждают, что пациенты с ТИКМП независимо от возраста получают пользу от аблации при ТП со значительным улучшением ФВ ЛЖ.

Значительная часть проведенных клинических исследований и рекомендаций касается пациентов с ТИКМП и исключает индивидуальную коморбидность. По нашему мнению, отсутствие единого подхода к оценке сопутствующей патологии негативно отражается на эффективности лечения, прогнозе заболевания и продолжительности жизни пациентов. Ю.В. Фроловой и соавт. установлено, что тяжелая коморбидность у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ является независимым фактором риска смертельных исходов, что и продемонстрировано в первом клиническом случае. Ведение полиморбидных пациентов представляет сложную клиническую задачу для любого практического врача, поскольку требует масштабного учета нескольких аспектов лечения, что затрудняет контроль эффективности терапии, увеличивает вероятность полипрагмазии и расходы на стационарное лечение в связи с проведением полифармакотерапии, существенно ухудшает долгосрочный прогноз.

Наиболее частым клиническим вариантом патологий, ассоциированных с высоким риском неблагоприятных исходов, считается сочетание ССЗ и метаболических расстройств (сахарный диабет 2-го типа, ожирение и/или метаболический синдром). ТП с последующим развитием ТИКМП в первом случае – это не только манифестация основного заболевания, но и следствие прогрессирующего метаболического синдрома. Несмотря на оптимизацию лечения по поводу декомпенсированного течения ХСН на фоне ТИКМП, состо-



яние пациента дополнительно усугубилось мультисистемным органным поражением. Несколько повторных госпитализаций не позволили стабилизировать статус пациента для проведения коррекции нарушений ритма хирургическим путем. Тяжелая коморбидность стала ключевым фактором, приведшим к летальному исходу: пациент скончался в результате острой сердечно-легочной недостаточности, вызванной тромбоэмболией легочной артерии.

В последнее десятилетие долгосрочный прогноз у пациентов с ТИКМП значительно улучшился благодаря развитию высокотехнологичных современных подходов к лечению ТП и ХСН. Подобные тенденции связаны с внедрением и реализацией стандартов оптимизированной кардиальной терапии ХСН, а также с более широким внедрением катетерных методов лечения сопутствующих нарушений ритма сердца. На наш взгляд, целесообразно продолжить разработку индивидуализированных подходов к оценке исходного статуса и лечению коморбидных пациентов, имеющих высокий риск летального исхода.

Практикующие врачи должны помнить, что ТИКМП неишемического генеза возникает в любом возрасте. До сих пор отсутствуют проспективные клинические и эпидемиологические данные о ее распространенности, хотя клиническая картина аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) известна уже несколько десятилетий [16]. Допускаем, что значимость АКМП в прогрессировании клинических признаков ХСН не всегда своевременно определяется врачами в общей клинической практике. Вероятно, это обусловлено тем, что тахисистолическую аритмию нередко считают результатом или следствием любой другой патологии, а не этиологической причиной развития систолической дисфункции ЛЖ [17].

Независимо от возраста пациента, наличия коморбидных заболеваний и типа аритмии следует рассматривать возможность своевременного применения катетерной аблации как метода выбора долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН. Безусловно, требуются дальнейшие клинические исследования для всестороннего изучения преимуществ катетерной аблации при лечении пациентов с ТИКМП и/или ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, ведь выбор терапии (медикаментозной

и/или хирургической) зависит как от вида тахикардии, сопутствующих заболеваний, так и от предпочтений пациента. После восстановления систолической функции ЛЖ необходим постоянный мониторинг, особенно если аномальный субстрат миокарда сохраняется. Амбулаторное проведение ХМ ЭКГ играет ключевую роль в скрининге и адекватной диагностике ТИКМП. Точная своевременная диагностика и лечение ТИКМП у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ способны повысить качество жизни, улучшить клинические результаты, а также сократить период госпитализации, ее частоту и общие расходы на здравоохранение. Во втором клиническом случае продемонстрировано, что возобновление систолической функции ЛЖ путем устранения ТП с помощью оптимальной медикаментозной терапии и РЧА не только подтверждает диагноз ТИКМП, но и значительно улучшает долгосрочные результаты лечения.

### Заключение

Тахииндуцированная кардиомиопатия – обратимая кардиомиопатия, характеризующаяся значительным разнообразием клинических проявлений – от бессимптомных до тяжелых симптомов ХСН. Клиницисты должны уделять должное внимание своевременной диагностике ТИКМП, особенно если речь идет о пациентах с тахисистолическими аритмиями, в частности ТП.

Персонализированная стратегия лечения полиморбидных пациентов с наджелудочковыми тахикардиями и СНнФВ ЛЖ предполагает на первом этапе оптимизированную медикаментозную терапию, так называемую квадротерапию, во втором – своевременное выполнение хирургического лечения ТП с помощью РЧА. В совокупности такой комплексный подход к лечению пациентов с ТИКМП обеспечивает уменьшение клинических симптомов прогрессирования ХСН и снижение уровня сердечных биомаркеров, оптимизирует модуляцию сердечной сократимости на фоне улучшения систолической функции ЛЖ, а также способствует повышению качества жизни пациентов и замедлению прогрессирования сопутствующих нозологий, определяя долгосрочный прогноз. ☞

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.*

### Литература

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021; 4 (61): 4–14.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 11 (25): 311–374.
3. Pizzale S., Lemery R., Green M.S., et al. Frequency and predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with persistent atrial flutter. Can. J. Cardiol. 2009; 25 (8): 469–472.





- Gopinathannair R., Etheridge S.P., Marchlinski F.E., et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (15): 1714–1728.
- Saoudi N., Coso F., Waldo A., et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (14): 1162–1182.
- Бунин Ю.А. Трепетание предсердий: современные возможности диагностики и лечения. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. 2011; 7 (1): 57–64.
- Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: Executive summary. *Circulation.* 2016; 133 (14): e471–e505.
- Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M., et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation.* 2003; 108 (15): 1871–1909.
- Scheinman M.M. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry / Scheinman M.M., Huang S. // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23 (6): 1020–1028.
- Царегородцев Д.А. Проблема медикаментознорезистентных аритмий. Российский кардиологический журнал. 2001; 2: 68–75.
- Ардашев А.В., Антонченко И.В., Ардашев В.Н. и др. Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М, 2009.
- Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Шаваров А.А. и др. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. *Кардиология.* 2010; 4: 57–65.
- Фролова Ю.В., Полозкова И.Г., Рыбаченко М.С. и др. Роль криобаллонной абляции устьев легочных вен в лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка на фоне тахи-индуцированной кардиомиопатии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 17 (2): 222–227.
- Serban T., Badertscher P., du Fay de Lavallaz J., et al. Definition and management of arrhythmia-induced cardiomyopathy: findings from the European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2024; 26 (5): euae112.
- González-Ferrero T., Bergonti M., López-Canoa J.N., et al. Atrial fibrillation ablation in patients with arrhythmia-induced cardiomyopathy: a prospective multicentre study. *ESC Heart Fail.* 2023; 10 (5): 3055–3066.
- Brembilla-Perrot B., Ferreira J.P., Manenti V., ET AL. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (4): 394–401.
- Sossalla S., Vollmann D. Arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115 (19): 335–341.

## The Impact of Cardio-Metabolic Pathology and Adherence to Therapy in Patients with Tachycardia-Induced Cardiomyopathy

I.G. Polozkova<sup>1,2</sup>, N.B. Korchazhkina<sup>1</sup>, M.S. Rybachenko<sup>2</sup>, A.A. Mikhailova<sup>1</sup>, Ye.P. Yevseev<sup>1</sup>, Yu.V. Frolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery

<sup>2</sup> L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67

Contact person: Irina G. Polozkova, dr.irinapolozkova@gmail.com

*The purpose of this article is to describe two clinical cases of the development of tachycardia-induced cardiomyopathy (TICMP) against the background of long-standing atrial fibrillation (AF) and the absence of initially optimal medical therapy (OMT). It is known that TICMP has a 'reversibility' after adequate comprehensive AF treatment, including radiofrequency ablation. In the first case, the role of timely diagnosis of tachycardia-induced cardiomyopathy and OMT initiation in determining the management strategy for a polymorbid patient with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, intracardiac thrombosis is evaluated. In the second case, the result of successful catheter treatment of AF in a patient with TICMP with subsequent improvement in left ventricular myocardial systolic function and quality of life is considered. It should be noted that in both presented cases, the clinical manifestation of chronic heart failure decompensation leading to the formation of TICMP occurred 2 years after the onset of AF. The choice of TICMP treatment tactics and its timeliness are limited by the severity of structural myocardial pathology and the presence of severe concomitant diseases.*

**Keywords:** tachyinduced cardiomyopathy, atrial flutter, chronic heart failure, optimal drug therapy, polymorbid patient



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

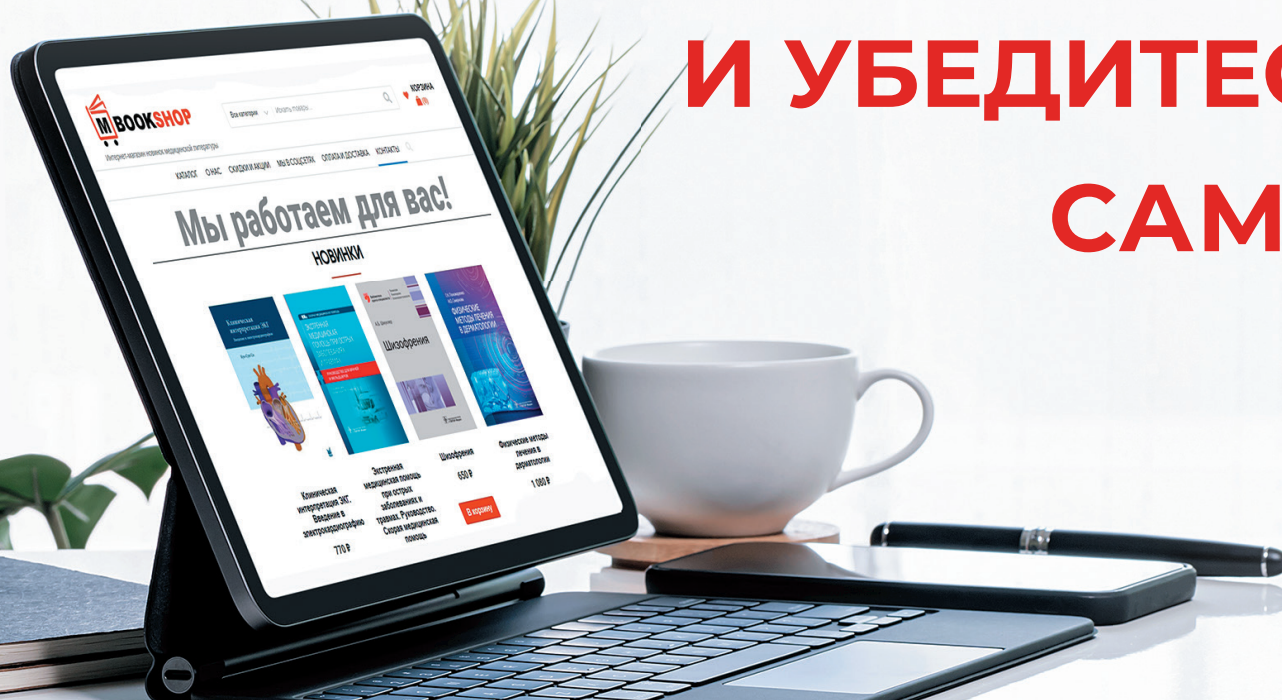
- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Реклама

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64  
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)



**Кардосал®**  
олмесартан медоксомил



# Кардосал® (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью<sup>1-2</sup> и дополнительными ангиопротективными свойствами<sup>3-4\*</sup>

## СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® 10 МГ

**Показания к применению:** лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела]; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет): как правило, у пожилых пациентов коррекции дозы препарата не требуется; при увеличении дозы олмесартана медоксомила до максимальной (40 мг в сутки) необходимо тщательно контролировать АД; применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд – Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота) и гипонатриемия (например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли); при одновременном применении с высокими дозами диуретиков; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с ингибиторами АПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (часто).** *Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* фарингит, ринит, бронхит, кашель. *Нарушения со стороны пищеварительного тракта:* диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в спине, боль в костях, артрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, инфекции мочевыводящих путей. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипертриглицеридемия, гиперурикемия. *Общие нарушения:* боль, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности креатинфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал®10 мг от 27.03.19 с внесенными изменениями от 01.06.2021, 17.03.2023 и 22.05.2023.**

РЕКЛАМА

\* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: [495]785-01-00, факс: [495] 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

1. Redon J. and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156. 2. Fabia M.J. et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336. 3. Fiser D. et al. Circulation 2004,110,1103-7. 4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172.

RU\_CAR\_01\_2023\_V01\_print.  
Дата утверждения 24.07.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача.

**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**





# ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ<sup>2,3</sup>



## НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ<sup>1</sup>

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



## МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА<sup>1</sup>

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



**Базовая информация о препарате Ранекса® от 25.03.2024.** Международное непатентованное наименование: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). 2. Alexopoulos D, Kochiadakis G, Afthonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. 3. Dierichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiol 2015 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.

← **ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД**

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса® RU\_Ran\_07\_2024\_v01\_print, одобрен 12.04.2024.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

РЕКЛАМА



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**