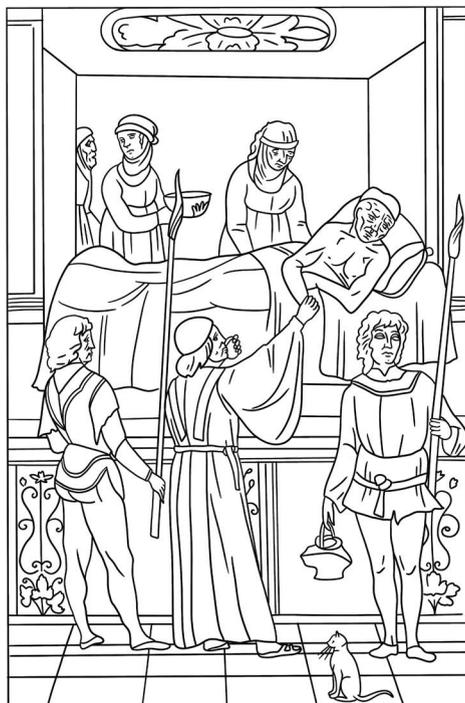


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
9.2023

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.09.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 14 500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

9.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы кардиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),

J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), К. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.)
is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission
of the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.) includ-
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian Federation in which
publishing the main results of dissertation research
for scientific degrees of Candidate of Sciences and
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: **Terapevt 92**

Publisher: **Consilium Medicum**
Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

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

Editorial Office address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising materials. The author’s point of view may not
coincide with the opinion of the editorial board. Only
articles prepared in accordance with the rules for au-
thors are accepted for publication. By sending an article
to the editor, the authors accept the terms of the public
offer agreement. The rules for authors and the public of-
fer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru.
Full or partial reproduction of materials published in the
Journal is allowed only with the written permission of
the publisher.

Catalogue “**Pressa Rossii**”
43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.09.2023
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 14 500 copies.
Free price

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

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

9.2023

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



“*Therapeutic Archive*” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS



At the XIII International professional
exhibition “*Press*”, the Journal was awarded
the “*The Golden Fund of the Press*” Badge
of Distinction

Issues of cardiology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

О.М. Рейтблат, А.А. Айрапетян, Н.В. Лазарева,
Е.М. Межонов, Е.В. Сорокин, Ю.Ш. Принтс,
З.Н. Бланкова, О.Н. Свирида, Ф.Т. Агеев, И.В. Жиров,
С.Н. Терещенко, С.А. Бойцов

Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова, Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык,
Л.П. Менделеева

Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом

Е.А. Окишева, О.Ю. Миронова, М.В. Бердышева,
Е.С. Пятигорец, Н.П. Кривова, А.А. Курносова,
М.П. Елизаров, С.М. Сметанин, А.В. Лычагин,
В.В. Фомин

Влияние выраженности болевого синдрома и приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление при плановом эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей

Т.Ю. Реброва, А.Ю. Фальковская, С.А. Афанасьев,
В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, Э.Ф. Муслимова

Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией

О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, Е.Н. Кривошеева,
А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, В.А. Амелюшкина,
Н.В. Гомыранова, Е.П. Панченко

Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий

А.А. Сырхаева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров,
У.А. Халилова, А.В. Ширкин, М.А. Шария,
С.Н. Терещенко

Возможности инструментального определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

К.М. Сайпудинова, Т.М. Ускач, М.А. Шария,
Д.В. Устюжанин, С.В. Добровольская, С.Н. Терещенко

Влияние дапаглицфлозина на динамику показателей магнитно-резонансной томографии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

EDITORIAL ARTICLE

739 Oleg M. Reitblat, Anna A. Airapetian, Natalia V. Lazareva,
Evgeny M. Mezhonov, Evgeny V. Sorokin, Iuliia Sh. Prints,
Zoya N. Blankova, Olga N. Svirida, Fail T. Ageev,
Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov

Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state

ORIGINAL ARTICLES

746 Irina G. Rekhtina, Victoria A. Khyshova,
Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk,
Larisa P. Mendeleyeva

Hemostasis disorders in patients with systemic AL-amyloidosis

751 Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova,
Maria V. Berdysheva, Evgenia S. Pyatigorets,
Natalya P. Krivova, Anna A. Kurnosova,
Mikhail P. Elizarov, Sergey M. Smetanin,
Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin

Relationship between the pain severity, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in elective large joint arthroplasty of the lower extremities

757 Tatiana Yu. Rebrova, Alla Yu. Falkovskaya,
Sergey A. Afanasiev, Victor F. Mordovin, Irina V. Zubanova,
Elvira F. Muslimova

Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension

763 Olga O. Shakhmatova, Andrey L. Komarov,
Elena N. Krivosheeva, Anatoly B. Dobrovolsky,
Elena V. Titaeva, Vera A. Amelyushkina,
Nataliya V. Gomyranova, Elizaveta P. Panchenko

Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease

769 Agunda A. Syrkhayeva, Svetlana N. Nasonova,
Igor V. Zhiron, Ulia A. Khalilova, Andrey V. Shirkin,
Merab A. Shariya, Sergey N. Tereshchenko

Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure

776 Karina M. Saipudinova, Tatiana M. Uskach,
Merab A. Shariya, Dmitry V. Ustyuzhanin,
Svetlana V. Dobrovolskaya, Sergey N. Tereshchenko

Effect of dapagliflozin on the dynamics of magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation

С.В. Недогода, С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ф.И. Орлов, А.А. Аншелес, С.Н. Насонова, М.А. Саидова, И.В. Жиров, Е.А. Степанова, М.Ю. Суворина, А.А. Шошина, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко

Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца

ОБЗОРЫ

И.Н. Бобкова

Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов

И.В. Жиров, Н.В. Сафронова, С.Н. Терещенко

Сакубитрил/валсартан у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и ухудшением сердечной недостаточности

В.Д. Закиев, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

О.Ю. Миронова, Г.О. Исаев, М.В. Бердышева, В.В. Фомин

Компьютерная томография в кардиологии: история и перспективы

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзельюк

О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. С.П. Боткин и Г.А. Захарьин

Юбилей академика РАН Евгения Львовича Насонова

782 Sergey V. Nedogoda, Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Zhirov, Alla S. Salasyuk, Irina N. Barykina, Viktoria O. Lutova, Ekaterina A. Popova

A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation

CASE REPORTS

789 Filipp I. Orlov, Alexey A. Ansheles, Svetlana N. Nasonova, Marina A. Saidova, Igor V. Zhirov, Elena A. Stepanova, Mariya Yu. Suvorina, Anastasia A. Shoshina, Sergey N. Tereshchenko, Vladimir B. Sergienko

Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis

REVIEWS

796 Irina N. Bobkova

The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment

802 Igor V. Zhirov, Natalia V. Safronova, Sergey N. Tereshchenko

Sacubitril/valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure

810 Vadim D. Zakiev, Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on telmisartan and azilsartan

HISTORY OF MEDICINE

818 Olga Yu. Mironova, Georgy O. Isaev, Maria V. Berdysheva, Victor V. Fomin

Computed tomography in cardiology: history and perspectives

822 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk

Development of clinical medicine in Russia at the turn of the XIX–XX centuries: choice of the path. Once again about the founders of scientific internal medicine. Sergey Botkin and Grigory Zakharyin

827 Anniversary of the RAS Academician Professor Evgeny L. Nasonov

Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы

О.М. Рейтблат^{1,2}, А.А. Айрапетян^{3,4}, Н.В. Лазарева³, Е.М. Межонов^{1,2}, Е.В. Сорокин³, Ю.Ш. Принтс², З.Н. Бланкова³, О.Н. Свирида³, Ф.Т. Агеев³, И.В. Жиров^{3,4}, С.Н. Терешенко^{3,4}, С.А. Бойцов³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Годичная смертность больных с клинически выраженной симптоматикой хронической сердечной недостаточности (СН) в Российской Федерации достигает 26–29%, т.е. за один год в стране умирают от 880 до 986 тыс. больных с СН, что сопоставимо с населением крупного города. Оказание помощи пациентам при СН ложится тяжким бременем на систему здравоохранения страны, болезнь вносит существенный вклад в показатели летальности, частоту госпитализаций, включая повторные госпитализации, что в свою очередь требует немалых затрат. В статье представлен обзор регистровых исследований, которые посвящены оценке эффективности диагностики, полноты обследований, а также адекватности проводимого медикаментозного лечения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, регистр хронической сердечной недостаточности

Для цитирования: Рейтблат О.М., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Межонов Е.М., Сорокин Е.В., Принтс Ю.Ш., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т., Жиров И.В., Терешенко С.Н., Бойцов С.А. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(9):739–745.

DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202370

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state

Oleg M. Reitblat^{1,2}, Anna A. Airapetian^{3,4}, Natalia V. Lazareva³, Evgeny M. Mezohonov^{1,2}, Evgeny V. Sorokin³, Iuliia Sh. Prints², Zoya N. Blankova³, Olga N. Svirida³, Fail T. Ageev³, Igor V. Zhironov^{3,4}, Sergey N. Tereshchenko^{3,4}, Sergey A. Boytsov³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia;

³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The annual mortality of patients with clinically pronounced symptoms of chronic heart failure in the Russian Federation reaches 26–29%, i.e., from 880 to 986 thousand patients with heart failure die in the country in one year, which is comparable to the population of a large city. Providing care for patients with heart failure places a heavy burden on the country's health care system, making a significant contribution to mortality rates, hospitalization rates, including readmissions, which in turn requires considerable costs. The article presents an overview of registry studies that are devoted to assessing the effectiveness of diagnostics, the completeness of examinations, as well as the adequacy of ongoing drug treatment.

Keywords: heart failure, register chronic heart failure

For citation: Reitblat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, Mezohonov EM, Sorokin EV, Prints IuSh, Blankova ZN, Svirida ON, Ageev FT, Zhironov IV, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):739–745. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202370

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

✉ **Anna A. Airapetian**. E-mail: A.A.Airapetian@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7064-5328

Oleg M. Reitblat. ORCID: 0000-0002-9407-5497

Natalia V. Lazareva. ORCID: 0000-0002-3253-0669

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, клапанные пороки и другие поражения сердца [1].

В соответствии с ранее опубликованными данными более 64 млн человек в мире имеют ХСН различной степени выраженности [2]. ХСН и ИБС занимают одно из первых мест по заболеваемости, именно эти состояния вносят значительный вклад в структуру общей смертности и смертности от ССЗ [1]. В настоящее время приоритетным направлением является совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ХСН. Существующие рекомендации Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, Американского общества по сердечной недостаточности и российские рекомендации по ХСН описывают основные принципы специализированной медицинской помощи при ХСН [3–5]. Преимуществом оказания помощи пациентам данной категории, профильная маршрутизация пациентов с ХСН в субъекте РФ, внедрение и реализация образовательных мероприятий являются важными задачами для снижения смертности от ССЗ.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ХСН необходимо создание крупных регистровых баз данных, которые помогут дать характеристику данной категории больных, оценить качество оказания медицинской помощи, ее доступность, соответствие проводимой медикаментозной терапии клиническим рекомендациям.

В нашей стране существуют проблемы в оказании помощи больным с ХСН, так как большинство из них лечатся в терапевтических отделениях районных больниц. Внедрение «лучших практик» с опытом оказания помощи больным с ХСН в субъектах РФ позволит найти пути решения этих проблем. Регистры являются одним из инструментов для контроля за оказанием помощи данной категории больных организаторами здравоохранения в субъектах РФ.

Эпидемиология СН в современном мире

Одним из первых эпидемиологических многоцентровых исследований в РФ стала ЭПОХА-ХСН. По результатам серии исследований – ЭПОХА-ХСН (1998 г. – пилот, 2000, 2002, 2007 и 2014 г. – пилот), ЭПОХА-Госпиталь-

ХСН (2005 г.) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015 г.) – распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за период с 1998 по 2017 г. в РФ в течение 20-летнего наблюдения увеличилась с 6,1 до 8,2%, ХСН III–IV ФК увеличилась с 1,8 до 3,1% [6–8].

Распространенность ХСН растет с возрастом: у людей 20–29 лет она составляет 0,3%, в возрасте старше 90 лет достигает 70% [6, 8].

Существуют и гендерные отличия. Так, по данным F. Orso и соавт. (2016 г.), в 72% случаев ХСН страдают женщины, а в возрасте до 60 лет распространенность данного заболевания выше среди мужчин [9].

По данным 20-летнего наблюдения в исследовании ЭПОХА основными причинами формирования ХСН помимо артериальной гипертензии и ИБС стали инфаркт миокарда и сахарный диабет (СД).

ХСН является причиной более чем 1 млн госпитализаций ежегодно [10].

Обращают на себя внимание данные регистра СН Европейского общества кардиологов о том, что каждый 3-й пациент, госпитализирующийся по профилю «кардиология» в терапевтическое отделение многопрофильного стационара, имеет ХСН I–IV ФК (по NYHA) [11]. В РФ среди пациентов, госпитализированных в стационары по причине ССЗ, ХСН является основной причиной у 16,8% [12, 13].

По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН частота повторных госпитализаций больных с ХСН в течение месяца после выписки составила 31%. Согласно A. Maggioni и соавт. (2013 г.), регоспитализация у пациентов в возрасте 78±11 лет установлена в 57% случаев в течение года. При этом у 51% регоспитализированных больных выявлены сопутствующие ССЗ и у 49% – заболевания не сердечно-сосудистого генеза, среди которых преобладают заболевания почек, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и травмы [14].

По результатам проведенного исследования в специализированном центре для лечения больных с ХСН и реальной клинической практики в г. Нижнем Новгороде проведена оценка рисков регоспитализации в течение 2 лет при длительном наблюдении среди пациентов, находящихся в центре ХСН, и пациентов, отказавшихся от наблюдения в центре ХСН. Проведенное исследование показало, что воз-

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Принтс Юлия Шамилевна – зав. кардиологическим отделением №1 ГБУЗ ТО «ОКБ №1», гл. внештатный специалист – кардиолог Департамента здравоохранения Тюменской области. ORCID: 0000-0001-8331-6307

Бланкова Зоя Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9858-6956

Свирида Ольга Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-1317-036X

Evgeny M. Mezhanov. ORCID: 0000-0002-6086-4578

Evgeny V. Sorokin. ORCID: 0000-0001-8395-937X

Iuliia Sh. Prints. ORCID: 0000-0001-8331-6307

Zoya N. Blankova. ORCID: 0000-0002-9858-6956

Olga N. Svirida. ORCID: 0000-0003-1317-036X

раст и гендерные отличия не влияют на риск повторной госпитализации, а наличие ХСН III–IV ФК повышает риск повторной госпитализации в 2,4 раза при ХСН III–IV ФК и в 3,4 раза – у пациентов, которые отказались от наблюдения в центре ХСН, при этом госпитальная летальность данной категории больных составила 6,8% [15].

Нельзя не отметить, что частота декомпенсации СН непосредственно влияет на риск летального исхода пациента. Помимо этого причиной смерти каждого 4-го пациента в течение года после пребывания в стационаре является декомпенсация ХСН [16]. Оказание специализированной медицинской помощи в центре для лечения больных с ХСН показало снижение рисков повторной госпитализации в период первого и второго года наблюдения и суммарно – в течение 2 лет [6].

По данным проведенного исследования HF Pilot Европейского общества кардиологов, у 43,9% пациентов с ХСН, госпитализированных в течение года, как минимум отмечается один повторный эпизод декомпенсации ХСН, послуживший поводом для повторной госпитализации [17]. Совершенствование диагностических методов исследования с высокой частотой обнаружения ХСН вносит непосредственный вклад в увеличение выявляемости таких пациентов.

ХСН – актуальная проблема современного здравоохранения

Оказание помощи пациентам при СН ложится тяжким бременем на систему здравоохранения страны, болезнь вносит существенный вклад в показатели летальности, частоту госпитализаций, включая повторные госпитализации.

В течение 20-летнего наблюдения, по данным исследования ЭПОХА–ХСН, в группе пациентов с I–II и III–IV ФК ХСН показано, что при наличии ХСН в сравнении с группой пациентов с ССЗ без ХСН отмечается статистически значимое увеличение распространенности всех коморбидных состояний, вызывающих ХСН. При анализе причин развития ХСН среди пациентов с I–II ФК по сравнению с III–IV ФК ХСН отмечено, что все анализируемые причины ХСН за исключением острых нарушений мозгового кровообращения достоверно чаще наблюдаются у пациентов с ХСН III–IV ФК [7]. Тенденция к увеличению числа больных с ХСН в основном объясняется тем, что чаще диагностируется I–II ФК. Установлено, что преобладание пациентов с ХСН происходит за счет больных с I–II ФК с одновременным незначительным снижением числа паци-

ентов с III–IV ФК ХСН. Также обращает на себя внимание, что охват проводимой медикаментозной терапией значительно увеличился [7]. Вероятнее всего, такие различия в ФК и подобная динамика обусловлены совершенствованием системы диагностики ХСН, повышением доступности эхокардиографии (ЭхоКГ), определением N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа), улучшением обучения специалистов, а снижение числа пациентов с III–IV ФК возникло благодаря совершенствованию лекарственной терапии с применением новых классов лекарственных препаратов (в адекватных дозах) и внедрением льготного лекарственного обеспечения пациентов как в крупных городах, так и в областях нашей страны.

В настоящее время жизненно важные лекарственные средства по ряду нозологических форм, включая ХСН, для многих пациентов стали более доступны, что существенно улучшило их качество жизни. В рамках утвержденной Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ продолжается работа по совершенствованию лекарственного обеспечения населения. Согласно результатам, полученным также в период 20-летнего наблюдения, годовая смертность больных с клинически выраженной симптоматикой ХСН достигает 26–29%, т.е. за один год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных с СН, что сопоставимо с населением крупного города [7].

Совершенствование оказания медицинской помощи больным с ХСН позволит выработать стратегические подходы в снижении смертности и заболеваемости от ССЗ, укрепить стационарное и амбулаторное лечебно-диагностическое звено, а также улучшить оказание плановой, включая специализированную и высокотехнологичную, медицинской помощи [18].

Чрезвычайно важно уделять особое внимание оптимизации медикаментозной терапии и оказанию помощи больным с СН. Чтобы снизить количество госпитализаций и смертность пациентов с ХСН, целесообразно использовать мультидисциплинарные программы лечения СН, которые позволяют пациентам иметь правильное обследование, точный диагноз, соответствующую научно обоснованную лекарственную терапию, обучение и подходящее последующее наблюдение. Оптимальная реализация мультидисциплинарной программы лечения требует мультидисциплинарной команды специалистов, которая активна на всей траектории течения СН: от первых симптомов до критических состояний [19].

Информация об авторах / Information about the authors

Агеев Файль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-диспансерного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-4369-1393

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

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

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», гл. внештатный специалист – кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Fail T. Ageev. ORCID: 0000-0003-4369-1393

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

Таблица 1. Классификация регистров

Table 1. Register classification

Регистры лекарственных средств и медицинской техники	Регистры заболеваний (моно- и полинозологические)	Регистры оказания медицинской помощи, включая клинические регистры
Фармацевтические/ биотехнологические	Острых заболеваний и неотложных состояний	Регистры процедур и госпитализаций
Медицинской техники	Хронических заболеваний	Регистры объема и качества предоставляемых медицинских услуг
	Редких заболеваний	

Пациенты с ХСН характеризуются высокой потребностью в оказании медицинской помощи в многопрофильных стационарах и социальной поддержке, в то же время являясь группой, потенциально чувствительной к погрешностям в качестве оказания медицинской помощи на любом из этапов, что может ассоциироваться с неблагоприятными исходами.

Регистровые исследования и их значение в современной медицине

Такое направление, как создание баз данных, стремительно развивается в медицине. На данный момент существует классификация регистров, в которой разделение происходит в зависимости от цели, дизайна и вида управления. Ниже приведена данная классификация (табл. 1) [20, 21].

Также регистровые базы делятся на уровни в зависимости от масштабности проекта. В РФ выделяют федеральный, региональный и уровень медицинских организаций. Для регистров, относящихся к профилю «кардиология», особенно пациентов с ХСН, важно создание федеральных регистров различных заболеваний, а также регистров оказания медицинской помощи.

За рубежом с 2000-х годов практикуется внедрение регистровых исследований. Проведены как крупные многоцентровые исследования, так и более локальные. Анализ данных Регистров ХСН (ADHERE; OPTIMIZE-HF; GWTG-HF, США; OFICA, Франция; RICA, Испания; IN-HF Outcome, Италия и др.) позволил оценить уровень оказания медицинской помощи у больных с ХСН в различных странах.

По данным Всемирной организации здравоохранения, под качеством оказания медицинской помощи подразумеваются ее доступность, своевременность, диагностика и лечение [22].

По результатам Российского госпитального регистра ХСН (Регистр RUS-HFR), который функционирует с 2012 г. в трех субъектах РФ (г. Санкт-Петербург – координатор проекта, г. Оренбург, г. Самара), несмотря на положительные результаты оказания медицинской помощи в специализированных центрах, выявлены и проблемы ведения пациентов на амбулаторном этапе оказания помощи, необходимость совершенствования преемственности на всех уровнях оказания медицинской помощи больным с ХСН. Также выявлена проблема сохраняющихся высоких показателей смертности и регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН, что, вероятнее всего, вызвано гетерогенностью врачебного подхода, что также является проблемой субъектов РФ и требует унификации методов лечения больных с ХСН [23].

Регистр пациентов с острой декомпенсацией ХСН ОРАКУЛ-РФ установил ряд проблем оказания медицинской помощи больным с ХСН [13, 24]. Выявлено, что ЭхоКГ выполнялось только у 52% пациентов. При этом в стац



Рис. 1. Единая трехуровневая система оказания помощи пациентам с ХСН в Тюменской области.

Примечание. ПИТ – палата интенсивной терапии, РСЦ – региональный сосудистый центр.

Fig. 1. Unified three-tier system of care for patients with chronic heart failure.

наре, поликлинике и кардиодиспансере ЭхоКГ проведено в 81, 18,5 и 9,5% случаев соответственно.

Данные российского Регистра ХСН выявили проблемы в диагностике ХСН: специфический маркер ХСН мозгового натрийуретического пептида/N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) почти не определялся: в стационарах – у 4% больных, в поликлиниках – у 2% больных, что может говорить о низкой диагностике и необходимости прохождения курсов повышения квалификации [25].

По данным проведенного исследования на базе Регистра ХСН, в которое включены пациенты, проходящие медицинское обследование на всех уровнях медицинских организаций в период с 2010 по 2019 г., выявлено, что диагноз ХСН выставлен у 35 296 пациентов, среди которых у 57% (n=20 265) ФК не указан, а вот ХСН I ФК установлен у 19% пациентов (n=6759), что также говорит о том, что диагноз ХСН устанавливался преимущественно на клинических симптомах, без лабораторного и инструментального подтверждения, что, в свою очередь, соответствует проведенному ранее исследованию по результатам российского регистра.

Из исследования исключены пациенты без ФК, а также пациенты с I ФК, соответственно, полноценный анализ данных проведен у 8272 больных с ХСН II–IV ФК; среди этой выборки 62% больных проходили стационарное лечение.

Для оценки клинических особенностей пациентов с СД и ХСН сформированы 2 группы. В 1-ю группу входили пациенты с ХСН и сопутствующим СД (n=1812 больных), во 2-ю – пациенты без СД (n=6460). У пациентов с сопутствующим СД отмечался более тяжелый ФК: III ФК – у 18,3% против 13,6% у пациентов без сопутствующего СД, IV ФК ХСН – у 0,8% против 0,4% у больных без СД. Показано, что пациентов с ХСН II ФК больше без СД – 86% против 80,8% у пациентов с СД, что в свою очередь объясняет более неблагоприятное течение ХСН и, соответственно, ожидание более худшего прогноза у пациентов с СД [26].



Рис. 2. Организация работы медицинской сестры амбулаторного кабинета по лечению больных с ХСН.

Примечание. СМП – скорая медицинская помощь.

Fig. 2. Management of an outpatient clinic for the treatment of patients with chronic heart failure.

В 2021 г. начал свою работу регистр ПРИОРИТЕТ-ХСН. Запланировано включение около 20 тыс. взрослых пациентов с ХСН из 50 субъектов РФ, прошедших обследование в амбулаторно-поликлинических условиях.

Применение регистра ХСН в медицинской практике курируемого субъекта РФ

Среди курируемых ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» субъектов РФ (Центральный федеральный округ, Уральский федеральный округ, Сибирский федеральный округ и Дальневосточный федеральный округ) опыт Тюменской области является «лучшей практикой» внедрения в работу медицинских организаций Регистра ХСН. На всех уровнях медицинских организаций Департамента здравоохранения Тюменской области ведется единый регистр больных с ХСН в медицинской информационной системе «1С Медицина», созданный в рамках организации медицинской помощи пациентам с ХСН.

Департаментом здравоохранения Тюменской области издан приказ №377 от 05.10.2021 «Об организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Тюменской области», на основании которого происходит формирование трехуровневой бесшовной системы оказания помощи пациентам (рис. 1).

Медицинская помощь на 1-м уровне оказывается в амбулаторных кабинетах по лечению больных с ХСН в поликлиниках по месту жительства пациентов, где наблюдаются больные с ХСН II–IV ФК после выписки из стационара по поводу декомпенсации ХСН, пациенты с ХСН III–IV ФК (вне зависимости от эффективности проводимой терапии) и пациенты с ХСН I–II ФК с фракцией выброса левого желудочка $\leq 49\%$. Амбулаторное диагностическое звено является ключевым этапом в системе диагностики и выявления ССЗ, подбора медикаментозной терапии и подготовки пациентов к стационарному этапу. Широкий набор диагностических возможностей в сочетании с высокой квалификацией врачей и среднего медицинского персонала позволяет обеспечить высокий уровень диагностики, повышает раннюю выявляемость ХСН и профилактику регоспитализаций по поводу декомпенсации. Это также позволяет избежать необоснованных госпитализаций, снижает нагрузку на стационарное звено и способствует сокращению койко-дня. В перспективе подобный кабинет может

стать центром компетенции в закрепленном за ним районе, что будет способствовать развитию всей системы догоспитальной диагностики и лечения ХСН. Ключевая роль в работе амбулаторного кабинета отводится деятельности медицинских сестер, функционал которых представлен на рис. 2. В настоящее время в Тюменской области развернуто 12 амбулаторных кабинетов по лечению больных с ХСН, в каждом из которых возможно определение натрийуретического пептида, являющегося ключевым маркером в диагностике ХСН.

Медицинская помощь на 2-м уровне оказывается в кардиологических или терапевтических отделениях, выполняющих функцию межрайонных центров. На территории Тюменской области функционирует 6 таких отделений, 2 из которых располагаются в г. Тюмени. Медицинская помощь на 3-м уровне оказывается в региональном центре по лечению больных с ХСН, организованном на функциональной основе на базе Регионального сосудистого центра (РСЦ) ГБУЗ ТО «ОКБ №1».

На всех уровнях ведется единый регистр больных с ХСН в медицинской информационной системе «1С Медицина», созданный в рамках организации медицинской помощи пациентам с ХСН в Тюменской области. Часть информации по состоянию пациента и медикаментозной терапии вносится в регистр во время визитов в амбулаторные кабинеты по лечению больных с ХСН, при этом данные по лабораторным и функциональным методам обследования попадают в регистр автоматически после прохождения соответствующих исследований, что позволяет значительно упростить и ускорить наполнение регистра. Регистр создан таким образом, что позволяет динамически отслеживать ряд функциональных, лабораторных и инструментальных параметров, например таких как ФК ХСН, фракция выброса левого желудочка, уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа), дистанция теста 6-минутной ходьбы, а также группы назначаемых препаратов с указанием конкретного международного непатентованного наименования и его суточной дозировки, отслеживать госпитализации по причине острой декомпенсации СН и других сердечно-сосудистых событий. В настоящее время в Тюменской области в регистр включены данные о 5741 пациенте с ХСН.

Ведение данного нозологического регистра позволяет иметь информацию обо всех этапах оказания медицинской

помощи каждому конкретному пациенту, включенному в регистр, планировать оказание медицинской помощи и обеспечение лекарственными препаратами.

Внедрение данного проекта в систему здравоохранения Тюменской области позволило организовать динамическое наблюдение за пациентами с ХСН на всех уровнях оказания медицинской помощи, оценить распространенность ХСН у населения Тюменской области и планировать объемы медицинской помощи и лекарственного обеспечения этой группы больных. Так, например, информация о пациенте, который выписывается из стационара после эпизода острой декомпенсации СН, посредством медицинской информационной системы «1С Медицина» напрямую попадает в поликлинику по месту жительства, которая инициирует включение больного в программу наблюдения в течение 7 календарных дней с организацией визита пациента в поликлинику или осмотром его на дому. Дальнейшая кратность осмотров и телефонных контактов с пациентом будет зависеть от ФК ХСН, в случае ухудшения течения ХСН больной будет внепланово приглашен для очного осмотра в поликлинику или осмотрен на дому. При необходимости госпитализации пациент будет направлен в медицинские учреждения 2-го уровня, которые также будут иметь информацию о нем в медицинской информационной системе «1С Медицина».

Пациенты с ХСН, даже если симптомы хорошо контролируются и стабильны, нуждаются в последующем наблюдении для обеспечения дальнейшей оптимизации терапии, выявления бессимптомного прогрессирования ХСН или сопутствующих заболеваний и обсуждения любых новых достижений в лечении. Последующее наблюдение, предоставляемое специалистами по СН, а также использование регистра может привести к более высоким показателям оптимальной терапии и улучшению результатов лечения [27, 28] в виде снижения частоты госпитализации по причине декомпенсации СН и случаев сердечно-сосудистой смертности.

Заключение

Таким образом, организация соответствующих регистров дает важную информацию о хронических заболеваниях, своевременности и эффективности диагностики, адекватности проводимой медикаментозной терапии [29].

В настоящее время практически не проводится доработка ХСН I 50.0 Международной классификации болезней 10-го пересмотра и статистический учет ХСН учитывается только в структуре общей смертности от ССЗ. Это делает актуальным создание выборочных регистров пациентов с ХСН на основе автоматизированных систем, основной задачей которых является определение структуры больных с этим заболеванием в РФ, в том числе их половозрастного состава, распределения по степени тяжести и нозологическим формам, с оценкой эффективности диагностики, полноты обследований, а также адекватности проводимого медикаментозного лечения и при необходимости направление пациентов на высокотехнологичные вмешательства [27]. При проведении анализа по данным регистра нам предоставляется возможность увидеть и оценить реальную картину уровня оказания медицинской помощи пациентам с ХСН, а также найти методы совершенствования оказания медицинской помощи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН). *Кардиологический вестник*. 2016;XI(4):25-9 [Lazareva NV, Oshchepkova EV, Tereschenko SN. Comorbidity in patients with heart failure 24 (Heart failure according the register). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;XI(4):25-9 (in Russian)].
2. James SL, Abate D, Abate KH. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 г. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Seferović PM, Piepoli MF, Lopatin Y, et al. Heart Failure Association Board of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Quality of Care Centres Programme: design and accreditation document. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):763-4. DOI:10.1002/ejhf.1784
5. Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al. Heart Failure Society of America Quality of Care Committee. Building a Heart Failure Clinic: A Practical Guide from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2021;27(1):2-19. DOI:10.1016/j.cardfail.2020.10.008
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по об-

- рацаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2003;3:116-20 [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT. First results of the national epidemiological study – epidemiological survey of CHF patients in actual practice. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2003;3:116-20 (in Russian)].
7. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
 8. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В., и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(1):112-5 [Ageev FT, Belenkov YuN, Fomin IV, et al. Rasprostranennost' khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOKHa-KhSN. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2006;7(1):112-5 (in Russian)].
 9. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. DOI:10.1007/164_2016_74
 10. Ларина В.Н. Концептуальный подход к пониманию проблемы хронической сердечной недостаточности. М.: РАН, 2020; с. 224 [Larina VN. Kontseptual'nyi podkhod k ponimaniyu problemy khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti. Moscow: RAN, 2020; p. 224 (in Russian)].
 11. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242-54. DOI:10.1002/ehf.890
 12. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004;5(1):4-7 [Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, Belenkov YuN. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2004;5(1):4-7 (in Russian)].
 13. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(510):9-19 [Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry – RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(10S):9-19 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2483
 14. Maggioni A, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:402-10. DOI:10.1002/ehf.471
 15. Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):44-53 [Fomin IV, Vinogradova NG. Rationale of specialized medical care for patients with chronic heart failure in the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):44-53 (in Russian)]. DOI:10.212886/2712-8156-2020-1-3-44-53
 16. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2016;5(98):299-305 [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu. Epidemiological program EPOCH-CHF: decompensation of chronic heart failure in real clinical practice. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2016;5(98):299-305 (in Russian)]. DOI:10.18087/RHFJ.2016.5.2239
 17. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
 18. Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Агеев Ф.Т. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. Методические рекомендации. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.: ФГБУ «НМИЦ кардиологии», 2020 [Boitsov SA, Tereshchenko SN, Zhiron IV, Ageiev FT. Covershenstvovaniye okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym s khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'yu. Metodicheskie rekomendatsii. FGBU "Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr kardiologii" Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow: FGBU "NMIITS kardiologii", 2020 (in Russian)].
 19. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlström U. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(3):235-41. DOI:10.1093/eurjhf/hfq221
 20. Башлакова Е.Е., Андреев Д.А., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор). *Врач и информационные технологии*. 2018;1:33-42 [Bashlakova EE, Andreev DA, Khachanova NV, Davydovskaya MV. Registries. Types of registries. Registries of Hemophilia. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2018;1:33-42 (in Russian)].
 21. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011;4(4):3-7 [Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patients registry: structure, functions, opportunities of appliance. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2011;4(4):3-7 (in Russian)].
 22. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Создание в Российской Федерации регистра для оценки степени выполнения врачами рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):66-70 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. Creation of a Russian Federation's register for assessing the physician adherence to the guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(1):66-70 (in Russian)].
 23. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):73-81 [Sitnikova MYu, Yurchenko AV, Lyasnikova EA, et al. Experience of creation and the first results of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUS-HFR) in three subjects of the Russian Federation. *Translational Medicine*. 2014;(1):73-81 (in Russian)]. DOI:10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81
 24. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21 [Arutiunov AG, Dragunov DO, Arutiunov GP. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21 (in Russian)]. DOI:10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81
 25. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра ХСН. *Кардиология*. 2015;5:22-8 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015;5:22-8 (in Russian)]. DOI:10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81
 26. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Терещенко С.Н. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):37-44 [Lazareva NV, Oshchepkova EV, Orlovsky AA, Tereshchenko SN. Clinical characteristics and quality assessment of the treatment of patients with chronic heart failure with diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(4):37-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000474
 27. Lund LH. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality – a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1107-16. DOI:10.1002/ehf.762
 28. Savarese G. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1326-34. DOI:10.1002/ehf.1182
 29. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(4):164-71 [Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164-71 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию /
The article received: 07.02.2023

OMNIDOCTOR.RU

Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом

И.Г. Рехтина, В.А. Хышова[✉], Н.И. Зозуля, В.Н. Двирнык, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту и характер геморрагических и тромботических осложнений у больных системным AL-амилоидозом и сопоставить с лабораторными изменениями системы гемостаза.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 40 пациентов с впервые диагностированным AL-амилоидозом. Для выявления амилоида всем пациентам выполняли трепанобиопсию костного мозга и биопсию двенадцатиперстной кишки, а 28 (70%) больных – биопсию пораженного органа. До начала терапии всем пациентам определяли количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, время XIIa-зависимого фибринолиза, содержание антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII, X и фактора фон Виллебранда. Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты. У 20 (50%) больных диагностировали геморрагии на коже и слизистых по типу сосудистой пурпуры. Тромбозы до начала терапии перенесли 7 (17,5%), в том числе тромбозы вен ног (5 пациентов), ишемический инсульт (2 пациента). Выявлена отчетливая прямая корреляционная связь тромботических осложнений с кожным геморрагическим синдромом ($p=0,007$). В 15 (75%) случаях кожный геморрагический синдром сопровождался гиперкоагуляционными сдвигами системы гемостаза. Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек, в том числе у 15 больных – нефротический синдром. Гематомного типа кровоточивости, а также тяжелых кровотечений не наблюдалось, в том числе после биопсии внутренних органов. По совокупности показателей гемостаза чаще наблюдался гиперкоагуляционный синдром (у 23; 56% больных). Гипокоагуляция диагностирована лишь у 2 (5%) пациентов с поражением печени, у 16 (39%) пациентов отмечалась нормокоагуляция.

Заключение. Кожный геморрагический синдром – наиболее частое клиническое проявление нарушений в системе гемостаза у больных AL-амилоидозом. Установлена взаимосвязь геморрагий на коже с нефротическим синдромом, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме. Кожный геморрагический синдром ассоциирован с гиперкоагуляционными сдвигами показателей гемостаза и высоким риском развития тромботических осложнений.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, первичный амилоидоз, гемостаз

Для цитирования: Рехтина И.Г., Хышова В.А., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н., Менделеева Л.П. Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом. Терапевтический архив. 2023;95(9):746–750. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202372

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Hemostasis disorders in patients with systemic AL-amyloidosis

Irina G. Rekhtina, Victoria A. Khyshova[✉], Nadezhda I. Zozulya, Valentina N. Dvirnyk, Larisa P. Mendeleyeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the frequency and nature of hemorrhagic and thrombotic complications in patients with systemic AL-amyloidosis and compare with laboratory changes in the hemostasis system.

Materials and methods. The prospective study included 40 patients with newly diagnosed AL-amyloidosis. To detect amyloid, all patients underwent bone marrow trephine biopsy and duodenal biopsy, and 28 (70%) patients underwent biopsy of the affected organ. Before the start of therapy, all patients were determined the platelet count, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen concentration, time of XIIa-dependent fibrinolysis, antithrombin III, D-dimer, activity of blood coagulation factors VIII, X and vWF. The statistical part of the study was carried out using the IBM SPSS Statistics 2017 system software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results. In 20 (50%) patients, hemorrhages on the skin and mucous membranes were diagnosed as vascular purpura. Before the start of therapy, 7 (17.5%) patients had thrombosis, including leg vein thrombosis (5 patients), ischemic stroke (2 patients). There was a direct correlation between thrombotic complications and cutaneous hemorrhagic syndrome ($p=0.007$). In 15 (75%) cases, cutaneous hemorrhagic syndrome was accompanied by hypercoagulable shifts in the hemostasis system. Of the 20 patients with cutaneous hemorrhagic syndrome, 19 (95%) patients had kidney damage, including 15 patients with nephrotic syndrome. Hematoma type of bleeding, as well as heavy bleeding was not observed, including after a biopsy of the internal organs. According to the totality of hemostasis indicators, hypercoagulation syndrome was more often observed (in 23; 56% of patients). Hypocoagulation was diagnosed only in 2 (5%) patients with liver damage, 16 (39%) patients had normocoagulation.

Conclusion. Cutaneous hemorrhagic syndrome is the most common clinical manifestation of disorders in the hemostasis system in patients with AL-amyloidosis. The relationship of hemorrhages on the skin with nephrotic syndrome has been established, which may indicate a single pathogenetic mechanism. Cutaneous hemorrhagic syndrome is associated with hypercoagulable shifts in hemostasis and a high risk of thrombotic complications.

Keywords: AL-amyloidosis, primary amyloidosis, hemostasis

For citation: Rekhtina IG, Khyshova VA, Zozulya NI, Dvirnyk VN, Mendeleyeva LP. Hemostasis disorders in patients with systemic AL-amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):746–750. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202372

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хышова Виктория Александровна** – аспирант, врач-гематолог отделения химиотерапии плазмноклеточных дисплазий. E-mail: viktoria2102@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1008-5007

[✉]**Victoria A. Khyshova.** E-mail: viktoria2102@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1008-5007

Рехтина Ирина Германовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дисплазий. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Irina G. Rekhtina. ORCID: 0000-0001-5440-4340

Системный AL-амилоидоз (AL-A) – крайне гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сердце (70%), почки (60%), автономная и периферическая нервная система (10–15%), печень (20%), желудочно-кишечный тракт (15%). Наряду с поражением внутренних органов при AL-A могут наблюдаться нарушения системы гемостаза, приводящие как к кровотечениям, так и тромбозам [1, 2].

Наиболее частой причиной повышенной кровоточивости у пациентов с AL-A считают генерализованную васкулопатию, которую связывают с депозитами амилоида в сосудистой стенке, приводящим к нарушению ее проницаемости [3]. Кожный геморрагический синдром в виде сосудистой пурпуры, экхимозов, геморрагических буллезных высыпаний в полости рта выявляют у 30–40% больных [3–5].

Существенно реже развивается гематомный тип кровоточивости с тяжелыми жизнеугрожающими кровотечениями, обусловленными дефицитом внутренних факторов свертывания крови. Наиболее часто (у 9,6–43% пациентов) выявляют дефицит фактора свертывания крови X (FX). Описаны также дефициты факторов II, V, VII, IX и XII [6–10].

Наряду с кровоточивостью при AL-A возможно развитие венозных и артериальных тромбозов. Замечено, что тромбозы чаще развиваются у пациентов с поражением почек и нефротическим синдромом (НС) [10]. В патогенезе имеют значение гипервязкость плазмы, что связано с экскрецией альбумина и других крупномолекулярных белков, а также потеря с мочой антитромбина III и плазминогена [7, 10]. К значимым факторам риска тромбозов относится гиперфибриногемия, возникающая вследствие компенсаторного увеличения синтеза белков в печени при массивной протеинурии [11–14].

Тромбоцитоз наблюдается у 16–30% больных AL-A. Механизм его развития не ясен. В качестве возможной причины рассматривают функциональный гипоспленизм вследствие замещения ткани селезенки амилоидом [15–17].

Из лабораторных показателей наиболее часто (у 85% пациентов) выявляют удлинение тромбинового времени (ТВ), что свидетельствует о нарушении преобразования фибриногена в фибрин [18], и активацию фибринолиза вследствие повышения синтеза урокиназного активатора плазминогена плазматическими клетками при AL-A [12].

Увеличение содержания фибриногена и активация фибринолиза приводят к повышению содержания D-димера в сыворотке. Повышенное содержание D-димера наблюдается у 50% пациентов с AL-A. Показано, что повышение его концентрации в сыворотке более 1 мкг/мл – фактор негативного прогноза по общей выживаемости [13]. Другой причиной повышения содержания D-димера у больных AL-A может являться эндотелиальная дисфункция [14, 19, 20]. Одним из основных маркеров эндотелиальной дисфункции является повышенное содержание фактора фон Виллебранда (ФФВ). Установлено, что содержание ФФВ более 230% связано с высокой вероятностью ранней смерти независимо от прогно-

стического значения других параметров и стадии заболевания. Более того, среди пациентов с содержанием мозгового натрийуретического пептида более 8500 пг/мл повышение содержания ФФВ более 230% определяет группу с крайне плохим прогнозом [21].

Таким образом, при AL-A нарушения гемостаза могут приводить как к кровотечениям, так и тромбозам. С практической точки зрения важны ответы на вопросы, какие нарушения гемостаза встречаются чаще, связаны ли они с органной дисфункцией или непосредственно с плазмоклеточной дискразией, в каких случаях необходима коррекция. Имеющиеся публикации по проблеме гемостаза при AL-A немногочисленны и в большинстве своем представлены клиническими наблюдениями.

Цель исследования – проанализировать связь геморрагических и тромботических осложнений в соответствии с клиническими проявлениями первичного AL-A и лабораторными показателями системы гемостаза.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 40 больных с впервые диагностированным системным AL-A. Диагноз AL-A во всех случаях подтвержден гистологическим и иммуногистохимическими методами. Стадия AL-A и вовлечение внутренних органов установлены на основании общепринятых критериев [4].

До начала терапии определяли количество тромбоцитов в периферической крови, выполняли тест агрегации тромбоцитов с коллагеном и аденозинтрифосфатом. Параметры коагуляционного гемостаза включали определение активированного частичного тромбопластинного времени, ТВ, концентрации фибриногена, времени XIIa-зависимого фибринолиза, содержания антитромбина III, D-димера, а также активности фактора свертывания крови VIII, FX и ФФВ.

Всем пациентам исследовали отложения амилоида в сосудах трепанобиоптата и биоптата двенадцатиперстной кишки.

Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 г. (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты

Медиана возраста составила 57 лет (37–74), соотношение по гендерному признаку – 1:1. У 30 (75%) пациентов диагностирован AL/λ, у 10 (25%) – AL/κ. В 12% случаев AL-A сочетался с множественной миеломой. У 6 (14%) больных AL-A соответствовал III стадии, 9 (20%) пациентов – IV стадии. Наиболее часто диагностировано поражение сердца (у 34 больных; 85%) и почек (31 пациент; 78%), одновременно двух этих органов – у 26 (63%) больных. Подробная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Кровоточивость в виде кровоизлияний на коже и слизистых выявлена у 20 (50%) больных: у 18 пациентов – по типу сосудистой пурпуры на коже, склерах, пе-

Информация об авторах / Information about the authors

Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Двирник Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Nadezhda I. Zozulya. ORCID: 0000-0001-7074-0926

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Larisa P. Mendelejeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичным AL-A
Table 1. Patient characteristics with primary AL-amyloidosis

Показатели	Число пациентов (n=40)
Мужчины, абс. (%)	20 (50)
Возраст пациентов, Ме	57 (37–74)
Количество ПК в костном мозге, % Ме (диапазон)	8 (0,4–41)
Вовлеченная СЛЦ-λ, абс. (%); Ме, мг/л	30 (75); 358 (8,39–4150)
Вовлеченная СЛЦ-κ, абс. (%); Ме, мг/л	10 (25); 75 (3,03–575)
NT-проBNP, пг/мл; Ме	3422 (51–56610)
Тропонин I, нг/мл; Ме	0,09 (0–1,2)
Поражение почек, абс. (%)	31 (78)
Стадии поражения почек, абс. (%)	
I	7 (23)
II	16 (51)
III	8 (26)
Протеинурия, г/сут; Ме	4 (0,75–12)
Креатинин, мкмоль/л; Ме	119 (48–440)
СКФ, мл/мин; Ме	26 (12–109)
Поражение сердца, абс. (%)	34 (85)
Стадия поражения сердца абс. (%):	
I	1 (3)
II	16 (47)
IIIa	16 (47)
IIIb	1 (3)
Поражение мягких тканей, абс. (%)	9 (22)
Поражение печени, абс. (%)	6 (15)
Поражение нервной системы, абс. (%)	5 (12,5)
Поражение легких, абс. (%)	3 (7,5)
Множественная миелома, абс. (%)	5 (12,5)

Примечание. ПК – плазматические клетки, СЛЦ – свободные легкие цепи, NT-проBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; стадии поражения почек определяли по классификации G. Palladini и соавт., 2014 г. [22]; стадии поражения сердца определяли по классификации G. Palladini и соавт., 2016 г. [23].

риорбитально, у 2 пациентов отмечались буллезные кровоизлияния в полости рта. Среди этих пациентов у трех наблюдались носовые кровотечения, у 1 пациентки – рецидивирующее легочное кровотечение. Гематомного типа кровоточивости не отмечалось ни в одном случае.

У 7 (17,5%) пациентов в дебюте заболевания выявлены тромботические осложнения, в том числе тромбозы вен нижних конечностей – у 5 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу – у 2 пациентов. Важно отметить, что тромбозы развились только у пациентов с геморрагическим синдромом на коже и слизистых (в 35% случаев). При отсутствии геморрагий на коже тромботических осложнений не выявлено

Таблица 2. Показатели гемостаза у больных системным AL-A

Table 2. Parameters of the hemostasis in patients with systemic AL-amyloidosis

Показатель	Число пациентов с показателями ниже референсных значений, абс. (%)	Число пациентов с показателями выше референсных значений, абс. (%)
Число тромбоцитов (n=40), ×10 ⁹ /л	0	9 (22,5)
Тест с агрегацией тромбоцитов (n=31), %	0	0
Фибриноген (n=40), г/л	2 (5)	35 (87,5)
АЧТВ (n=40), с	1 (2,5)	3 (7,5)
Протромбиновый индекс (n=40), %	10 (25)	0
ТВ (n=36), с	0	9 (25)
Фибринолиз (n=26), мин	0	23 (88)
АТ III (n=28), %	4 (14)	3 (11)
ФФВ (ристоцетин-кофакторная активность; n=22), %	0	5 (23)
Активность FVIII (n=25), %	0	22 (88)
D-димер (n=33), нг/мл	0	24 (72)

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ III – антитромбин III, FVIII – фактор свертывания крови VIII.

($p=0,007$). При буллезных высыпаниях в полости рта у обоих пациентов отмечались тромботические осложнения, у 1 пациентки развился ишемический инсульт даже на фоне профилактического приема антикоагулянтов.

Для установления диагноза 28 (70%) больным выполняли биопсию пораженного органа, в том числе почки (21 больной), сердца (2 больных), печени (2 больных), легкого (1 больная), лимфатического узла (2 больных). Ни в одном случае не наблюдалось тяжелого кровотечения, требующего применения заместительной терапии факторами свертывания крови. Помимо этого всем пациентам выполняли трепанобиопсию, биопсию двенадцатиперстной кишки, геморрагических осложнений также не отмечалось.

Изменение какого-либо лабораторного параметра гемостаза выявлено у 36 (88%) больных. По совокупности показателей у 23 (56%) больных диагностирован гиперкоагуляционный синдром, у 2 (5%) пациентов – гипокоагуляция, у остальных 16 (39%) больных параметры гемостаза соответствовали нормокоагуляции. Данные коагулологического обследования пациентов представлены в **табл. 2**.

Геморрагический синдром на коже или слизистых практически всегда (в 95% случаях) сочетался с изменениями лабораторных параметров гемостаза. При этом у 15 (75%) больных отмечались гиперкоагуляционные нару-

шения плазменного гемостаза. Кроме того, у пациентов с гиперкоагуляцией по лабораторным тестам геморагии на коже наблюдались в 3 раза чаще, чем при нормокоагуляции: соответственно у 15 (65%) и 5 (28%) больных ($p=0,019$).

Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек. При отсутствии поражений почек геморагии на коже наблюдались лишь в 1 случае (поражение сердца и легких). У больных с геморагиями отмечена более высокая суточная протеинурия (5,7 и 0,75 г/сут соответственно; $p=0,005$), более низкое содержание альбумина (22 и 34 г/л; $p=0,005$) и, соответственно, более часто отмечался НС: у 15 (75%) больных с геморрагическим синдромом, без геморагий – лишь у 8 (40%) пациентов ($p=0,019$). Различий в тяжести почечной недостаточности (концентрации креатинина сыворотки) в зависимости от наличия или отсутствия геморрагического синдрома не выявлено.

Амилоид в стенках сосудов обнаружен у 26 (63%) пациентов. У пациентов с геморрагическим синдромом отложения амилоида выявлялись чаще, чем без геморагий (соответственно в 80 и 50% случаев; $p=0,04$).

Тяжелое поражение сердца (III стадия) сопровождалось большей частотой тромботических осложнений (у 6 больных – 35%), чем при отсутствии или небольшой степени вовлечения сердца (1 пациент – 4%; $p=0,01$).

Тромбоцитоз (число тромбоцитов более 450×10^9 /л) выявлен у 9 (22,5%) пациентов. У всех больных с тромбоцитозом отмечался НС. При отсутствии НС число тромбоцитов оставалось в пределах нормальных значений у всех пациентов. Нарушений агрегации тромбоцитов не выявлено.

Проведен анализ показателей гемостаза в зависимости от ведущих клинических проявлений. Наибольшие изменения свертывающей системы выявлены при НС. У этой группы пациентов чаще наблюдались тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, удлинение ТВ, повышение D-димера ($p<0,01$). По совокупности изменений у 80% больных диагностирован гиперкоагуляционный синдром.

У пациентов без НС различий в показателях гемостаза в зависимости от вовлечения сердца и степени его поражения не выявлено.

Среди 6 пациентов с поражением печени у двух отмечалась гипокоагуляция в виде снижения фибриногена, протромбина, однако без существенных клинических проявлений.

Обсуждение

В группе обследованных пациентов не наблюдалось больных с гематомным типом кровоточивости, а также тяжелыми кровотечениями, в том числе после биопсии внутренних органов. Полученные результаты подтверждают редкость развития тяжелых гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза при первичном AL-A. Результаты коагуляционных тестов у большинства больных соответствовали гиперкоагуляции, гипокоагуляционные сдвиги выявлены лишь в 5% случаев.

Основными клиническими проявлениями нарушений гемостаза в нашей когорте больных оказались сосудистая пурпура, экхимозы, а также тромбозы. Кожный геморрагический синдром наблюдался у 50% пациентов как проявление генерализованной васкулопатии, в большинстве случаев сочетающейся с отложениями амилоида в стенках сосудов и гиперкоагуляционным синдромом по данным лабораторных исследований. Нами установлено, что тромбозы (у 13% больных) развивались только у пациентов с геморагиями на коже, что подтверждает единство патогенеза

неза этих нарушений. Таким образом, обнаружение геморагий по типу сосудистой пурпуры у больных AL-A – клиническое проявление гиперкоагуляции и риск развития тромбозов.

Обращает на себя внимание тесная корреляционная связь геморрагического и нефротического синдромов. Возможно, что в основе поражения клубочков почек и развития генерализованной васкулопатии лежит единый патогенетический механизм, а именно тропность амилоида к эндотелию. Тропность амилоида к различным органам при AL-A (в частности, сердцу и почкам) имеет биологическую основу в виде активации различных зародышевых генов [24, 25].

Хорошо известно, что дефицит FX – наиболее частый вариант коагулопатии у пациентов с AL-A. Значительное снижение активности этого фактора (менее 50%) наблюдается у 9,6–12% и ассоциировано с продвинутой стадией заболевания и тяжелым поражением сердца [6, 7]. Однако данные о клиническом значении дефицита FX достаточно противоречивы. По некоторым наблюдениям, даже значимое снижение активности FX (менее 50% от нормы) не приводит к кровоточивости, по другим – повышает риск кровотечений [7, 26, 27]. По нашим данным, гипокоагуляция за счет снижения факторов протромбинового комплекса наблюдалась лишь у 2 пациентов с поражением печени.

Установлено, что изменения лабораторных показателей гемостаза при AL-A наблюдаются в основном при вовлечении в патологический процесс почек и формировании НС. Именно у больных с НС отмечались наибольшие изменения параметров гемостаза в сторону гиперкоагуляции. На большую частоту тромбозов у таких пациентов указывают и другие исследователи [28, 29]. Таким образом, именно органная дисфункция, а не плазмоклеточная дискразия, определяет коагуляционные сдвиги.

Интересным результатом работы оказалась обнаруженная тесная взаимосвязь тромбоцитоза и НС. Возможно, что тромбоцитоз формируется в результате повышенного синтеза печенью тромбопоэтина при интенсивной потере белков с мочой. Однако это предположение нуждается в дополнительных доказательствах.

Согласно международным клиническим рекомендациям профилактическое назначение антикоагулянтов при AL-A показано пациентам с НС и альбумином менее 25 г/л, а также с выраженной сердечной недостаточностью и мерцанием/трепетанием предсердий [30, 31]. Эти показания универсальны и не зависят от ведущей нозологии. Мы подтвердили патогенетическую обоснованность этих рекомендаций, а также выявили дополнительный клинический маркер высокого риска развития тромботических осложнений у пациентов с AL-A – наличие кожного геморрагического синдрома.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

НС – нефротический синдром
ТВ – тромбиновое время
ФФВ – фактор фон Виллебранда

FX – фактор свертывания крови X
AL-A – AL-амилоидоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry – Verified Typing. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):472-83. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.08.006
- Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L. CAS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *J Am Med Assoc.* 1983;10(249):1922-324.
- Eder L, Bitterman H. Amyloid Purpura. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2406. DOI:10.1056/nejmicm061510
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168(2):186-206. DOI:10.1111/bjh.13155
- Stoopler ET, Alawi F, Laudenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: A rare clinical presentation and review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;101(6):734-40. DOI:10.1016/j.tripleo.2006.01.003
- Abdallah N, Muchtar E, Dispenzieri A, et al. Coagulation Abnormalities in Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):377-87. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.06.061
- Patel G, Hari P, Szabo A, et al. Acquired factor X deficiency in light-chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(1):10-4. DOI:10.1016/j.hemonc.2018.05.002
- Nguyen AL, Kamal M, Raghavan R, Nagaraj G. Acquired factor VII deficiency causing severe bleeding disorder secondary to AL amyloidosis of the liver. *Hematol Rep.* 2018;10(3). DOI:10.4081/hr.2018.7235
- Emori Y, Sakugawa M, Niiya K, et al. Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13(6):555-9. DOI:10.1097/00001721-200209000-00011
- Wiest R, Klouche M, Härle P, et al. Acquired combined factor X and XII deficiency with isolated bleeding complications in a patient with AL amyloidosis. *Ann Hematol.* 2005;84(3):196-9. DOI:10.1007/s00277-004-0970-8
- Gamba G, Montani N, Anesi E, et al. Clotting alterations in primary systemic amyloidosis. *Haematologica.* 2000;85(3):289-92.
- Uchiba M, Imamura T, Hata H, et al. Excessive fibrinolysis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid.* 2009;16(2):89-93. DOI:10.1080/13506120902879269
- Pudusseri A, Sanchorawala V, Sloan JM, et al. Prevalence and prognostic value of D-dimer elevation in patients with AL amyloidosis. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1098-103. DOI:10.1002/ajh.25576
- Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, et al. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2010;145(1):67-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.04.044
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (Primary [AL], immunoglobulin light chain): The natural history in 80 patients. *Am J Med.* 1988;85(1):73-80. DOI:10.1016/0002-9343(88)90505-0
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: Clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):291-8. DOI:10.1097/01.md.0000091183.93122.c7
- Kujawski B, Johnson D, Radadia K, et al. An Uncommon Presentation of Amyloidosis. *Med Forum.* 2015;15(1):8-11. DOI:10.29046/tmf.015.1.004
- Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):513-20. DOI:10.2215/CJN.10131011
- Berghoff M, Kathpal M, Khan F, et al. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol.* 2003;53(6):725-30. DOI:10.1002/ana.10552
- Bright M, Truran S, Schlundt B, Gutterman DD. Endothelium-Independent Microvascular Dysfunction Induced by AL Amyloidosis Light Chains in Human Adipose Arterioles: Novel Mechanism of Amyloid Injury. *Annu Sci Meet.* 2009;13:178.
- Kastritis E, Papassotiropoulos I, Terpos E, et al. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood.* 2016;128(3):405-9. DOI:10.1182/blood-2016-02-702696
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-32. DOI:10.1182/blood-2014-04-570010
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016;128(2):159-68. DOI:10.1182/blood-2016-01-629790
- Perfetti V, Palladini G, Casarini S, et al. The repertoire of λ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. *Blood.* 2012;119(1):144-50. DOI:10.1182/blood-2011-05-355784
- Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and early outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood.* 2003;101(10):3801-8. DOI:10.1182/blood-2002-09-2707
- Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: Incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood.* 2001;97(6):1885-7. DOI:10.1182/blood.V97.6.1885
- Cordes S, Gertz MA, Buadi FK, et al. Autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis with factor X deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(1):101-8. DOI:10.1097/MBC.0000000000000367
- Bever KM, Masha LI, Sun F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2016;101(1):86-90. DOI:10.3324/haematol.2015.133900
- Freeman B, Sloan JM, Seldin DC, et al. Multiple arterial and venous thromboembolic complications in AL amyloidosis and cardiac involvement: A case report and literature review. *Amyloid.* 2012;19(3):156-60. DOI:10.3109/13506129.2012.694825
- Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-5. DOI:10.1681/ASN.2006111300
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2019;140:e125-51. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.12.2021



Влияние выраженности болевого синдрома и приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление при плановом эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей

Е.А. Окишева[✉], О.Ю. Миронова, М.В. Бердышева, Е.С. Пятигорец, Н.П. Кривова, А.А. Курносова, М.П. Елизаров, С.М. Сметанин, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

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

Аннотация

Цель. Изучить динамику изменения артериального давления (АД), выраженность болевого синдрома и особенности приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов, госпитализированных для проведения планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошли 374 пациента. У всех участников собирали анамнез заболевания, сведения о антигипертензивной терапии и приеме НПВП и оценивали выраженность болевого синдрома по 10-балльной шкале до операции, а также через 1 и 3 мес после эндопротезирования.

Результаты. В исследование включены 132 (35,3%) мужчины и 242 (64,7%) женщины. Из них 289 (77,3%) человек страдали артериальной гипертензией – АГ (АГ 1-й степени – 35 пациентов, АГ 2-й степени – 136 пациентов, АГ 3-й степени – 118 пациентов); 280 (74,9%) больных принимали НПВП (121 – ежедневно, 135 – 2–3 раза в неделю). Медиана выраженности боли до операции составила 8 баллов [7; 9], через 1 мес после операции – 2 балла [1; 4], через 3 мес – 1 балл [0; 3]. Через 1 мес после эндопротезирования 23 (7,9%) пациента сообщили о снижении АД. У 17 (5,9%) больных потребовалась коррекция ранее назначенной антигипертензивной терапии с уменьшением доз препаратов. Через 1 мес после эндопротезирования 256 пациентов прекратили прием НПВП. При анализе взаимосвязи выраженности боли, приема НПВП и уровня АД отмечено статистически значимое влияние тяжести болевого синдрома ($p < 0,0001$) и использования НПВП ($p = 0,014$).

Заключение. В популяции пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, характерны высокая частота встречаемости АГ и высокая распространенность приема НПВП. В послеоперационном периоде обнаружены статистически значимая тенденция к уменьшению выраженности боли и взаимосвязь боли и НПВП со снижением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, тотальное эндопротезирование коленного сустава, коморбидность, остеоартрит

Для цитирования: Окишева Е.А., Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Пятигорец Е.С., Кривова Н.П., Курносова А.А., Елизаров М.П., Сметанин С.М., Лычагин А.В., Фомин В.В. Влияние выраженности болевого синдрома и приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление при плановом эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Терапевтический архив. 2023;95(9):751–756. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202373

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Окишева Елена Андреевна – ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Бердышева Мария Валерьевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Пятигорец Евгения Сергеевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-2296-3900

Кривова Наталья Павловна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-0555-8831

Курносова Анна Алексеевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-0555-9404

Елизаров Михаил Павлович – врач травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов. ORCID: 0000-0002-4811-5718

Сметанин Сергей Михайлович – врач травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов. ORCID: 0000-0002-8607-4347

[✉]Elena A. Okisheva. E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

Olga Iu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Maria V. Berdysheva. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Evgenia S. Pyatigorets. ORCID: 0000-0003-2296-3900

Natalya P. Krivova. ORCID: 0009-0002-0555-8831

Anna A. Kurnosova. ORCID: 0009-0002-0555-9404

Mikhail P. Elizarov. ORCID: 0000-0002-4811-5718

Sergey M. Smetanin. ORCID: 0000-0002-8607-4347

Relationship between the pain severity, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in elective large joint arthroplasty of the lower extremities

Elena A. Okisheva[✉], Olga Iu. Mironova, Maria V. Berdysheva, Evgenia S. Pyatigorets, Natalya P. Krivova, Anna A. Kurnosova, Mikhail P. Elizarov, Sergey M. Smetanin, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin

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

Abstract

Aim. To evaluate the changes in blood pressure (BP), the severity of pain syndrome and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use patterns in patients hospitalized for elective arthroplasty of large joints of the lower extremities during the postoperative period.

Materials and methods. This study included 374 patients. In all patients, medical history, antihypertensive therapy and history of NSAIDs usage were collected, BP was measured, and the severity of pain was assessed via a 10-point scale before surgery, as well as 1 and 3 months after arthroplasty.

Results. The study included 132 (35.3%) males and 242 (64.7%) females. Among these, 289 (77.3%) patients had hypertension [grade 1 – 35 patients, grade 2 – 136 patients, grade 3 – 118 (25.0%) patients]; 280 (74.9%) patients were taking NSAIDs (121 – daily, 135 – 2–3 times per week). The median pain severity before surgery was 8 points [7; 9], 1 month after surgery – 2 points [1; 4], 3 months after surgery – 1 point [0; 3]. At 1 month after arthroplasty, 23 (7.9%) patients reported a decrease in BP. In 17 (5.9%) patients, correction of previously prescribed antihypertensive therapy with a decrease in drug doses was required. At 1 month after arthroplasty, 256 patients discontinued NSAIDs. The analysis of the relationship between the severity of pain, NSAIDs use and the level of BP revealed a significant effect of pain syndrome ($p < 0.0001$) and the use of NSAIDs ($p = 0.014$).

Conclusion. In the population of patients with elective arthroplasty of large joints of the lower extremities, a significant incidence of hypertension and a high prevalence of NSAIDs use are noted. During the postoperative period, a significant trend towards a decrease in the severity of pain was found, as well as the relationship of pain and NSAIDs with a decrease in BP.

Keywords: hypertension, antihypertensive therapy, pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, comorbidity, osteoarthritis

For citation: Okisheva EA, Mironova Olu, Berdysheva MV, Pyatigorets ES, Krivova NP, Kurnosova AA, Elizarov MP, Smetanin SM, Lychagin AV, Fomin VV. Relationship between the pain severity, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in elective large joint arthroplasty of the lower extremities. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):751–756. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202373

Введение

Основной причиной для проведения планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей является остеоартрит (ОА) – дегенеративно-воспалительное поражение суставов с прогрессирующей деструкцией хряща, субхондральной части суставного конца кости, синовиальной оболочки, с атрофией прилежащих связок и мышц. ОА – распространенная патология: согласно публикациям признаки и симптомы ОА обнаруживаются более чем у 3 млн жителей Российской Федерации, а в глобальном масштабе – у 10% населения мира [1, 2].

Когорта пациентов с ОА в основном представлена пожилыми пациентами с многочисленными сопутствующими заболеваниями, включая артериальную гипертензию (АГ), ожирение, атеросклероз и патогенетически связанные с этими патологиями нарушения (нарушения функции сердца, почек, метаболизма глюкозы и т.д.) [3]. Высокое бремя коморбидности требует назначения многочисленных медикаментозных препаратов, что в свою очередь повышает риск развития побочных эффектов терапии. Кроме того, ОА характеризуется значительной выраженностью болевого синдрома, для облегчения которого пациенты принимают большое количество нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1]. Извест-

но, что хроническая боль и прием НПВП являются независимыми факторами риска не только язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, но и повышения артериального давления (АД) [4], однако данному аспекту в периоперационном периоде обычно уделяется недостаточное внимание в связи с сосредоточенностью на профилактике тромбозомболических осложнений и кровотечений [3].

Цель исследования – изучить динамику изменения АД, выраженность болевого синдрома и различные паттерны приема НПВП у пациентов, госпитализированных для проведения планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационной фазой.

Материалы и методы

В это проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включена когорта пациентов ($n=374$), которым проведено плановое эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей в Клинике травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Помимо стандартного предоперационного обследования у всех пациентов собирали анамнез заболевания, сведения о ранее назначенной антигипертензивной терапии и ее эф-

Информация об авторах / Information about the authors

Лычагин Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2202-8149

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Alexey V. Lychagin. ORCID: 0000-0002-2202-8149

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

фektivности, уточняли частоту приема НПВП, измеряли АД и проводили оценку выраженности болевого синдрома по 10-балльной шкале. Подробные демографические и клинические характеристики больных приведены в табл. 1.

После выписки из стационара со всеми пациентами связывались по телефону через 1 и 3 мес с момента проведения эндопротезирования и повторно собирали информацию о антигипертензивной терапии, результатах самоконтроля АД, потребности в приеме НПВП и выраженности боли на момент проведения опроса.

Статистическая обработка данных

Все расчеты выполнялись с помощью программного обеспечения MS Excel и IBM SPSS Statistics, версия 26. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение для количественных переменных и в виде медианы [25; 75-й перцентиль], абсолютных частот и процентных значений для ранговых переменных. Статистическую значимость изменений бинарных качественных переменных оценивали с помощью критерия Макнамара. Корреляции ранговых переменных оценивали с помощью критерия Спирмена и тау Кендалла. Для сравнения количественных переменных в разные моменты времени использовали ранговый критерий Уилкоксона. Все анализы являлись двусторонними, порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

При предоперационном обследовании обнаружено, что большинство пациентов (289/374) страдали АГ, при этом у 72,7% из них целевые значения АД не достигнуты, несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию (см. табл. 1). Медиана выраженности боли до операции согласно самооценке пациентов по 10-балльной шкале составила 8 баллов [7; 9], и до проведения эндопротезирования 280 (74,9%) пациентов принимали НПВП, из них 121 – ежедневно, 135 – 2–3 раза в неделю, 24 – 1 раз в неделю и реже.

При анализе корреляции между АГ, выраженностью боли и приемом НПВП обнаружена статистически значимая взаимосвязь между степенью АГ и тяжестью болевого синдрома ($p < 0,0001$); корреляция между АГ и приемом НПВП обладала меньшей значимостью ($p = 0,035$).

В послеоперационном периоде 8 (2,1%) пациентов были из исследования по собственному желанию или потеряны для наблюдения; таким образом, в окончательную популяцию для оценки послеоперационной динамики состояния больных вошли 366 участников. Однако следует отметить, что все выбывшие из исследования не страдали АГ, таким образом, число участников в популяции пациентов с АГ осталось неизменным по сравнению с дооперационным периодом.

Медиана самооценки выраженности боли при опросе через 1 мес после операции составила 2 балла [1; 4], через 3 мес – 1 балл [0; 3]. Через 1 мес после эндопротезирования 256 пациентов указали, что не нуждаются в приеме НПВП, 43 больных продолжали принимать НПВП каждый день в связи с сохраняющимся болевым синдромом, 53 пациента принимали НПВП 2–3 раза в неделю; через 3 мес лишь 11 больных продолжали принимать НПВП каждый день, но указали, что это обусловлено болями иной локализации (ОА другого сустава), 27 пациентов принимали НПВП 2–3 раза в неделю. Динамика изменения выраженности боли показана на рис. 1; динамика изменения потребности в НПВП – на рис. 2.

Таблица 1. Клинические характеристики популяции пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Характеристика	Значение
Возраст, годы (среднее значение \pm СО)	64,6 \pm 11,2
Мужчины/женщины, абс. (%)	132 (35,3)/ 242 (64,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,0 \pm 5,2
Индекс массы тела >25 кг/м ² , абс. (%)	322 (86,1)
АГ, степень, абс. (%):	289 (77,3)
1-я	35 (12,1)*
2-я	136 (47,1)*
3-я	118 (40,8%)*
Антигипертензивная терапия, абс. (%):	
1 препарат	11 (3,8%)*
2 препарата	35 (12,1)*
3 препарата и более	243 (84,1)*
достигнуты целевые значения АД на фоне терапии, абс. (%)	210 (72,7)*
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	57 (15,2)
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин (среднее значение \pm СО)	72,3 \pm 13,3
Хроническая болезнь почек, стадия, абс. (%):	
2	205 (54,8)
3А	53 (14,2)
3Б	9 (2,4)
4	1 (0,3)
Проведенные оперативные вмешательства, абс. (%):	
тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава	(178; 47,6%)
тотальное эндопротезирование коленного сустава	(196; 52,4%)

Примечание. СО – стандартное отклонение; *процентные значения указаны относительно когорты пациентов с АГ.

При телефонном опросе через 1 мес после эндопротезирования 23 пациента (7,9% от общего числа пациентов с АГ) сообщили о снижении АД, еще 5 (1,7%) пациентов отметили снижение АД при опросе через 3 мес после операции. У 17 пациентов (5,9% от общего числа пациентов с АГ) потребовалась коррекция ранее назначенной антигипертензивной терапии с уменьшением доз препаратов, и 3 пациента при опросе через 3 мес после операции сообщили, что самостоятельно полностью прекратили прием антигипертензивных препаратов в связи со стойкой нормализацией АД. Целевые значения АД через 1 и 3 мес после эндопротезирования достигнуты у 79,7 и 82,8% пациентов соответственно. При анализе взаимосвязи выраженности боли, приема НПВП и уровня АД отмечены статистически значимое влияние болевого синдрома ($p < 0,0001$) и меньшая значимость использования НПВП ($p = 0,014$).

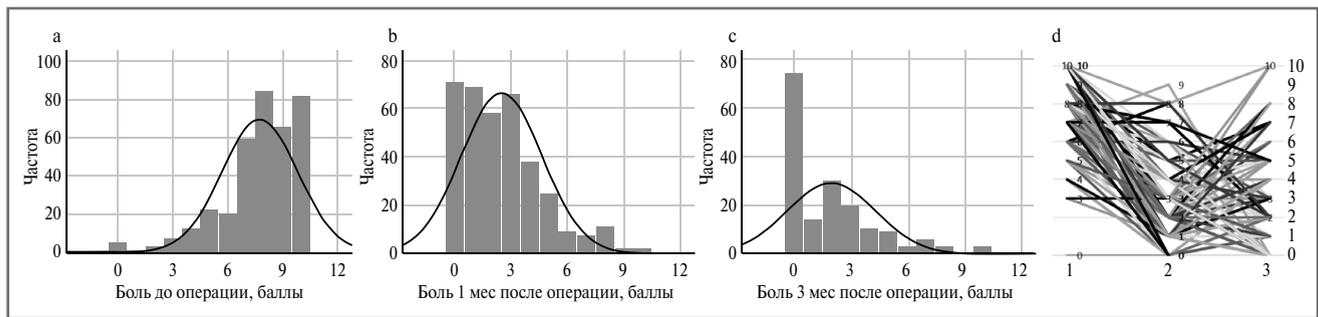


Рис. 1. Выраженность болевого синдрома: *a* – до операции; *b* – через 1 мес; *c* – через 3 мес; *d* – после эндопротезирования и динамика изменений.

Fig. 1. Severity of pain syndrome: *a* – before surgery; *b* – 1 month; *c* – 3 months; *d* – after arthroplasty and overall trend.

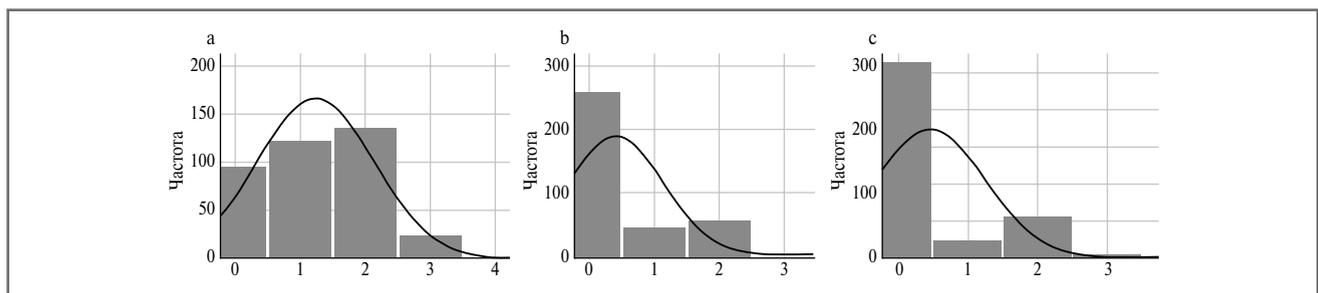


Рис. 2. Использование НПВП пациентами: *a* – до операции; *b* – через 1 мес; *c* – через 3 мес после эндопротезирования (0 – нет, 1 – каждый день, 2 – 2–3 раза в неделю, 3 – 1 раз в неделю и реже).

Fig. 2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs usage: *a* – before surgery; *b* – 1 month; *c* – 3 months after arthroplasty (0 – no, 1 – every day, 2 – 2–3 times per week, 3 – 1 time per week or less frequently).

Обсуждение

Взаимосвязь между болью и АГ потенциально представляет большой интерес с точки зрения патофизиологии и клиники. Подробно описано влияние острой боли на повышение АД [5], но патогенетические связи хронического болевого синдрома при ОА и АГ до сих пор недостаточно хорошо изучены [4, 6]. В недавнем систематическом обзоре [6] указано, что большинство опубликованных данных получено из наблюдательных исследований среднего качества, что не позволяет сделать достоверное заключение о причинно-следственной взаимосвязи.

Напротив, влияние НПВП на сердечно-сосудистые заболевания и АГ достаточно хорошо изучено. Все НПВП, а также парацетамол при использовании в дозах, эффективных для уменьшения воспаления и боли, способны повышать АД не только у пациентов с исходной АГ, но и у нормотензивных лиц; среднее повышение АД составляет 3/2 мм рт. ст., но может значительно различаться, вплоть до цифр систолического АД выше 200 мм рт. ст. при одновременном усилении боли и приеме НПВП [7–9]. Кроме того, в ряде публикаций описано, что использование НПВП может приводить к снижению эффективности практически всех антигипертензивных препаратов, кроме блокаторов кальциевых каналов и, возможно, блокаторов β -адренорецепторов [10–13]. Также описано негативное влияние НПВП на усугубление симптомов сердечной недостаточности у пациентов с заболеваниями сердца [14, 15].

В нашем исследовании наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности боли и потребности в НПВП в послеоперационном периоде; при этом боль статистически значимо коррелировала как с тяжестью АГ до

операции, так и со снижением АД в послеоперационном периоде. Интересно, что корреляции АГ и потребности в НПВП не достигали статистической значимости. Это можно объяснить недостаточно большим размером выборки в нашем исследовании; также необходимо отметить, что не все пациенты с выраженным болевым синдромом принимали НПВП в связи с боязнью побочных эффектов или отсутствием эффективности. Кроме того, интерпретация результатов затруднена в связи с тем, что часть больных с полным отсутствием боли в области эндопротезированного сустава продолжали принимать НПВП в связи с ОА других крупных суставов.

При анализе антигипертензивной терапии обращает на себя внимание, что большинство включенных в исследование пациентов получали многокомпонентную терапию, однако целевые цифры АД до операции достигнуты лишь у 72,7%. Через 1 и 3 мес после эндопротезирования целевые значения АД отмечены у 79,7 и 82,8% пациентов соответственно. Интересно, что у части больных при регулярном домашнем мониторинге АД ни разу не зарегистрировано эпизодов АГ, в связи с чем они самостоятельно прекратили прием ранее назначенной антигипертензивной терапии. При анализе данной субпопуляции оказалось, что это пациенты с АГ 1 и 2-й степени; возможно, в данном случае имела место «вторичная АГ», обусловленная одновременным влиянием боли и приема НПВП, однако в связи с небольшим количеством наблюдений эти данные следует интерпретировать с осторожностью.

Следует отметить, что при обнаружении неоптимальной антигипертензивной терапии нами даны рекомендации по ее коррекции. Однако возможности подбора

антигипертензивной терапии в стационаре ограничены коротким сроком пребывания пациентов в хирургическом отделении, а при телефонном мониторинге в послеоперационном периоде только 4 больных сообщили, что выполнили данные рекомендации. Соответственно, не обнаружено статистически значимого влияния этого фактора на долю участников, достигших целевых цифр АД.

Таким образом, вопросы лечения пациентов с АГ и поражением суставов, которым необходимо эндопротезирование, заслуживают особого внимания, тогда как основные усилия в периоперационном периоде направлены на профилактику тромбэмболических осложнений и предотвращение кровотечений. Целесообразно проводить тщательный мониторинг АД в послеоперационном периоде с соответствующей коррекцией антигипертензивной терапии.

Отдельно следует упомянуть, что в изученной когорте пациентов значительное число участников страдали хронической болезнью почек различной степени тяжести. Известно, что прием НПВП и ряд антигипертензивных препаратов способны негативно влиять на функцию почек [14], поэтому прекращение приема НПВП или снижение их дозы может привести к улучшению почечной функции. В нашем исследовании оценка функции почек являлась невозможной в связи с тем, что наблюдение за пациентами проводилось с помощью телефонных визитов.

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно небольшой размер выборки, одноцентровый характер, а также самостоятельную оценку пациентами выраженности боли и степени соблюдения назначенной им терапии.

Заключение

В популяции пациентов, которым проведено плановое эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, отмечены высокая частота встречаемости АГ и высокая распространенность приема НПВП. В послеоперационном периоде обнаружены статистически значимая тенденция к уменьшению выраженности боли,

уменьшению использования НПВП и значимая взаимосвязь этих модифицируемых факторов со снижением АД, что в ряде случаев потребовало коррекции ранее назначенной антигипертензивной терапии с уменьшением доз препаратов. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках пациентов для уточнения характера обнаруженных тенденций и рекомендаций по тактике ведения данных больных в послеоперационном периоде.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105-11 [Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-105-111
3. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(4):405-14. DOI:10.1111/eci.12413
4. Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5378. DOI:10.3390/ijms24065378.
5. Saccò M, Meschi M, Regolisti G, et al. The relationship between blood pressure and pain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(8):600-5. DOI:10.1111/jch.12145.
6. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain*. 2016;13(1):76-90. DOI:10.1016/j.sjpain.2016.06.005
7. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. *Современная ревматология*. 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64-72 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-2-64-72

8. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29. DOI:10.1056/NEJMoa1611593
9. MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. *Circulation*. 2022;145(6):416-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015
10. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(11):1533-40. DOI:10.1007/s00228-012-1283-9
11. Муратов К.М., Ших Е.В., Лapidус Н.И., Сизова Ж.М. Артериальная гипертензия и нестероидные противовоспалительные препараты: тактика ведения пациентов с учетом взаимодействия лекарственных средств. *Медицинский совет*. 2021;(4):258-64 [Muratov KM, Shikh EV, Lapidus NI, Sizova ZhM. Arterial hypertension and non-steroidal anti-inflammatory drugs: patient management tactics taking into account drug interactions. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4):258-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-4-258-264
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(прил. 1):1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
13. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med*. 2018;130(1):55-71. DOI:10.1080/00325481.2018.1412799
14. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. DOI:10.1136/bmj.i4857
15. Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3677 [Tarlovskaya EI, Mikhailova YuV. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3677 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-1-3677

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2023



OMNIDOCTOR.RU



Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Т.Ю. Реброва[✉], А.Ю. Фальковская, С.А. Афанасьев, В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, Э.Ф. Муслимова

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить исходное состояние адренореактивности, пятилетнюю динамику показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) и проявление антигипертензивного эффекта процедуры радиочастотной деструкции симпатических структур почечной артерии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В анализ включили 42 пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Процедуру ренальной денервации (РД) почек выполняли путем эндоваскулярной билатеральной транскатетерной радиочастотной абляции почечных артерий. Исследование суточного мониторирования артериального давления (АД) и определение β -АРМ по изменению осморезистентности эритроцитарных мембран проводили исходно, через 1 нед, 6 мес, 1, 2, 3 и 5 лет после РД. Пациенты ретроспективно на сроке наблюдения 6 мес после проведения РД распределены на респондеров (снижение АД на 10 мм рт. ст. и более) и нереспондеров (снижение АД менее 10 мм рт. ст.).

Результаты. Спустя 6 мес после РД число респондеров составило 28 (66,7%) человек, через 5 лет – 31 (73,8%) человек. На момент включения в исследование медиана показателя β -АРМ в группе нереспондеров оказалась незначимо выше, чем в группе респондеров. По истечении 6 мес после проведения процедуры РД показатель β -АРМ в группе нереспондеров оказался значимо ниже, чем в группе респондеров ($p=0,043$). При дальнейшем наблюдении в группе респондеров отмечено увеличение медианы β -АРМ, которое достигло значимых различий относительно исходных значений в группе на сроках наблюдения 1 год ($p=0,036$) и 5 лет ($p=0,004$) после РД. Изменение показателя β -АРМ в группе нереспондеров носило волнообразный характер, изменения не достигали критериев значимости.

Заключение. Проведение РД в 73,8% случаев сопровождается стабильным в течение 5 лет наблюдения антигипертензивным ответом и повышением β -АРМ, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных механизмов в условиях возрастающей активности симпатoadренальной системы в ответ на снижение АД.

Ключевые слова: β -адренореактивность мембран эритроцитов, резистентная артериальная гипертензия, симпатическая денервация почек, радиочастотная абляция

Для цитирования: Реброва Т.Ю., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Муслимова Э.Ф. Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):757–762.

DOI: <https://doi.org/10.26442/1560-4071-2020-1-3677>

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является значимым фактором риска развития инфаркта миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и общей смертности [1]. Неконтролируемая гиперактивация симпатической нервной системы может сопровождаться развитием злокачественной гипертензии, резистентной к медикаментозному лечению [2, 3]. В настоящее время разработан и внедрен в клинику способ лечения резистентной АГ (РАГ) посредством симпатической ренальной денервации (РД) [4], которая заключается в разрушении симпатических нервных волокон, соединяющих почки с центральной нервной системой, что сопровождается снижением симпатического тонуса и развитием антигипертензивного эффекта. Вместе с тем данные, касающиеся изменения как почечной, так и глобальной симпатической активности, остаются достаточно противоречивыми. Так, в ряде публикаций продемонстрировано снижение почечных

спилловеров метанефринов после РД [5] и уменьшение активности почечных симпатических нервов [6], однако другим ученым получить подтверждений десимпатизации почек не удалось [7, 8]. Среди исследователей, оценивавших влияние РД на глобальный симпатический тонус, также нет единого мнения. Среди работ с отрицательными результатами следует отметить исследование J. Brinkmann и соавт. [9]. В то же время значительное число ученых документировали снижение симпатoadренального тонуса по данным нейромиографии [10–12]. Однако связи снижения артериального давления (АД) с уменьшением симпатической мышечной активности большинством авторов не отмечено. На основании этого высказано предположение, что снижение АД после РД не имеет прямого отношения к симпато-ингибирующим эффектам процедуры. Безусловно, нельзя не учитывать, что негативные результаты в ряде работ могли являться следствием неполной денервации, тем не менее неоднозначность полученных результа-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Реброва Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Фальковская Алла Юрьевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-6066-3998

[✉]Tatiana Yu. Rebrova. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0003-3667-9599

Alla Yu. Falkovskaya. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Sergey A. Afanasiev. ORCID: 0000-0001-6066-3998

Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympatric denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension

Tatiana Yu. Rebrova[✉], Alla Yu. Falkovskaya, Sergey A. Afanasiev, Victor F. Mordovin, Irina V. Zubanova, Elvira F. Muslimova

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To study the initial state of adrenergic reactivity and the five-year dynamics of the beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes and the manifestation of the antihypertensive effect of the procedure for radiofrequency destruction of sympathetic structures of the renal artery in patients with resistant arterial hypertension.

Materials and methods. The analysis included 42 patients with resistant arterial hypertension. The renal denervation (RD) procedure of the kidneys was performed by endovascular bilateral transcatheter radiofrequency ablation of the renal arteries. The study of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and the determination of β -adrenoreactivity of erythrocytes (β -ARM) by changes in the osmoresistance of erythrocyte membranes were performed initially, 1 week, 6 months, 1, 2, 3 and 5 years after RD. Patients retrospectively, at a follow-up period of 6 months after RD, were divided into responders (decrease in blood pressure by 10 mm Hg or more) and non-responders (decrease in blood pressure less than 10 mm Hg).

Results. 6 months after the RD, the number of responders was 28 (66.7%) people, after 5 years – 31 (73.8%) people. At the time of inclusion in the study, the median β -ARM in the group of non-responders was not significantly higher than in the group of responders. After 6 months after the RD procedure, the β -ARM indicator in the non-responder group was significantly lower than in the responder group ($p=0.043$). With further follow-up in the group of responders, an increase in the median β -ARM was noted, which reached significant differences relative to the baseline values in the group at follow-up periods of 1 year ($p=0.036$) and 5 years ($p=0.004$) after RD. The change in the β -ARM indicator in the non-responder group was wavy in nature, the changes did not reach the significance criteria.

Conclusion. Renal denervation in 73.8% of cases is accompanied by a stable antihypertensive response for 5 years of observation and an increase in β -ARM, which may indicate the implementation of compensatory mechanisms in conditions of increasing activity of the sympathoadrenal system in response to a decrease in blood pressure.

Keywords: β -adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, resistant arterial hypertension, sympathetic denervation of the kidneys, radiofrequency ablation

For citation: Rebrova TYu, Falkovskaya AYu, Afanasiev SA, Mordovin VF, Zubanova IV, Muslimova EF. Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympatric denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):757–762. DOI: <https://doi.org/10.26442/1560-4071-2020-1-3677>

тов может свидетельствовать о существовании проблемы с достоверностью оценки симпатической активности и необходимости поиска иных диагностических инструментов, не инвазивных по характеру и доступных для широкого клинического использования. Это особенно актуально, учитывая, что использование таких методов, как измерение спилловеров метанефринов и проведение микроциркуляционной графии, в клинике в настоящее время остается чрезвычайно ограниченными.

В этом контексте особого внимания заслуживает появление нового показателя функциональной активности симпатoadренальной системы, заключающегося в определении количества и функционального состояния адренорецепторов на клетках-мишенях. Показано, что при длительном или сильном стимулирующем воздействии катехоламинов компенсаторно уменьшается их количество либо снижается функциональная активность, происходит снижение способности органов отвечать на стимулирующее действие катехоламинов, т.е. снижение их адренореактивности. Поэтому об изменении состояния адренорецепторов всего организма можно судить по степени β -адренореактивности

мембран эритроцитов (β -АРМ) [13]. Данный метод нашел свое клиническое применение в оценке симпатической активности у больных после инфаркта миокарда [14–16] и с фибрилляцией предсердий [17]. Учитывая, что патофизиологическую основу действия РД составляет ее влияние на регионарные компоненты симпатической нервной системы, изучение влияния вмешательства на показатели адренореактивности в сопоставлении с динамикой уровней АД важно для понимания механизмов действия процедуры. Вместе с тем данный аспект проблемы до настоящего времени остается недостаточно изученным и представлен в публикации по результатам 2 лет наблюдения [18]. В связи с этим целью данного исследования стало изучение влияния РД на изменения показателей β -адренореактивности (БАР) в сопоставлении с динамикой уровней АД через 5 лет после вмешательства.

Цель – изучить исходное состояние адренореактивности, пятилетнюю динамику показателя β -АРМ и проявление антигипертензивного эффекта процедуры радиочастотной деструкции симпатических структур почечной артерии у пациентов с РАГ.

Информация об авторах / Information about the authors

Мордовин Виктор Федорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0002-2238-4573

Victor F. Mordovin. ORCID: 0000-0002-2238-4573

Зубанова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния артериальных гипертензий. ORCID: 0000-0001-6995-9875

Irina V. Zubanova. ORCID: 0000-0001-6995-9875

Муслимова Эльвира Фаритовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики. ORCID: 0000-0001-7361-2161

Elvira F. Muslimova. ORCID: 0000-0001-7361-2161

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента с РАГ. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследования номер NCT01499810 и NCT02667912 (www.ClinicalTrials.gov) одобрены этическим комитетом и утверждены на заседании ученого совета Научно-исследовательского института кардиологии г. Томска.

Критериями включения служили: возраст от 18 до 80 лет и резистентный характер АГ в виде устойчивого повышения среднесуточного АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема 4 групп антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозах с обязательным назначением диуретика, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: симптоматический характер АГ; псевдорезистентность; низкий уровень скорости клубочковой фильтрации (MDRD < 30 мл/мин/1,73 м²); невозможность выполнения вмешательства на почечных артериях по причине выраженного атеросклероза или анатомических особенностей, а также высокий риск осложнений вследствие тяжелой сопутствующей патологии либо анафилактических реакций на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе; острые и хронические заболевания почек, желудочно-кишечного тракта, крови, нервной и эндокринной системы (кроме сахарного диабета 2-го типа), приводящие к развитию признаков недостаточности любой системы; гликированный гемоглобин >9%; онкологические заболевания с рецидивами менее 5 лет назад.

Пациенты на протяжении всего периода наблюдения в исследовании получали индивидуальную схему антигипертензивной терапии. Приверженность лечению оценивалась со слов пациента.

Включенным в исследование пациентам выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) и забор образцов крови до процедуры РД, через 1 нед, 6 мес, 1, 2, 3 и 5 лет после нее.

Процедуру РД почек выполняли путем эндоваскулярной билатеральной транскатетерной радиочастотной абляции почечных артерий. Для РД использовали катетеры Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic, США; $n=38$) и MarinR 5F с генератором АТАКР-II (Medtronic, США; $n=4$; температура концевой электрода от 50 до 60°C); среднее количество точек абляции составило 13,5±1,7.

СМАД выполняли по стандартной методике с использованием системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Показатель β -АРМ определяли в образцах цельной венозной крови с использованием коммерческого набора β -АРМ (ООО «Агат-Мед», Москва). Принцип метода оценки β -АРМ основан на феномене торможения гипосмотического гемолиза эритроцитов β -адреноблокатором – 1-(Изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с β -адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипосмотическом буфере. За 100% принимали гемолиз эритроцитов в гипосмотическом буфере, не содержащем β -адреноблокатор. За норму приняты рекомендованные производителем величины β -АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина β -АРМ >20 усл. ед. отражала уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов и снижение адренореактивности.

На сроке наблюдения через 6 мес после проведения процедуры РД пациенты ретроспективно распределены в 2 группы:

- 1-я группа – респондеры – пациенты, у которых среднесуточное систолическое АД (САД-24) снизилось на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным;
- 2-я группа – нереспондеры – пациенты, у которых САД-24 не снизилось либо снизилось менее чем на 10 мм рт. ст.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представляли в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а также доверительных интервалов M [95% доверительный интервал] (для оценки величины эффекта вмешательства). Данные в таких выборках сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха [Me (LQ; UQ)], для определения достоверности межгрупповых различий использовали тест Манна–Уитни, для оценки динамики показателей – Уилкоксона. Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование с выполнением РД включены 44 пациента с РАГ (28 женщин и 16 мужчин), из них РД выполнена у 42 пациентов, двое выбыли из исследования на этапе ангиографии почечных артерий ввиду наличия значимого стеноза. Клиническая характеристика пациентов, которым выполнена РД, и характер антигипертензивной терапии представлены в **табл. 1**.

Число респондеров через 6 мес после РД составило 28 (66,7%) человек, через 5 лет – 31 (73,8%) человек. Результаты анализа СМАД на этапах наблюдения пациентов в группах респондеров и нереспондеров представлены на **рис. 1**. Ретроспективный обсчет показателей САД-24 и среднесуточного диастолического АД (ДАД-24) в группах респондеров и нереспондеров на сроке включения в исследование не показал значимого различия между ними. Через 7 дней после проведения процедуры РД в группе респондеров отмечено статистически значимое снижение показателя САД-24 относительно исходных значений в группе ($p=0,001$) при неизменных значениях ДАД-24. Через 6 мес после проведения РД в группе респондеров наблюдается еще более выраженное снижение САД-24 (-23,6 [14,6; 30,6] мм рт. ст.; $p < 0,01$). Достигнутые показатели СМАД в этой группе сохранялись на протяжении всего пятилетнего периода наблюдения. Количество антигипертензивных препаратов на протяжении всего срока исследования в обеих группах оставалось стабильным.

Статистический анализ значений β -АРМ в исследуемых группах пациентов на момент включения показал, что медиана показателя β -АРМ в группе нереспондеров оказалась выше, чем в группе респондеров, но при этом между группами не получено достоверно значимых различий (**рис. 2**). Спустя 1 нед после процедуры РД медиана значения β -АРМ в группе респондеров оставалась на том же уровне, в то время как в группе нереспондеров отмечена тенденция к ее увеличению. По истечении 6 мес после проведения процедуры РД показатель β -АРМ в группе нереспондеров оказался значимо ниже, чем в группе респондеров ($p=0,043$). При дальнейшем наблюдении в группе респондеров отмечено увеличение медианы β -АРМ, которое достигло достоверно значимых различий относительно исходных значений в группе на сроках наблюдения 1 год

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Показатель	Значение показателя
Мужской пол, абс. (%)	15 (35,7)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	57,3 \pm 7,9
Продолжительность АГ, лет ($M \pm SD$)	23 \pm 11,2
Индекс массы тела, г/м ² ($M \pm SD$)	34,5 \pm 5,6
ГЛЖ, абс. (%)	38 (90,5)
ММЛЖ, г ($M \pm SD$)	252 \pm 64,2
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	20 (47,6)
ИБС, абс. (%)	23 (54,8)
Инфаркт миокарда/реvascularизация в анамнезе, абс. (%)	7 (16,7)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (14,3)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² ($M \pm SD$)	78,8 \pm 16,2
САД-24, мм рт. ст. ($M \pm SD$)	159,9 \pm 16,6
ДАД-24, мм рт. ст. ($M \pm SD$)	88,1 \pm 13,5
Количество антигипертензивных препаратов ($M \pm SD$)	4 \pm 1
β -Блокаторы	31 (73,8%)
Ингибиторы АПФ/сартаны	42 (100%)
Антагонисты кальция	32 (76%)
α -Блокаторы	2 (4,8%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	14 (33,3%)
Диуретики	42 (100%)
Препараты центрального действия	10 (23,8%)

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕР), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

($p=0,036$) и 5 лет ($p=0,004$) после РД. Изменение показателя β -АРМ в группе нереспондеров носило волнообразный характер, на сроках наблюдения 6 мес и 3 года наблюдалось снижение β -АРМ, в то же время через 1 нед, 2 года и 5 лет медиана β -АРМ превышала исходные значения в группе, однако эти изменения не достигали критериев статистической значимости ($p=0,11$ для пятилетней динамики).

Обсуждение

Одним из важных результатов нашей работы стало выявление исходно повышенных значений уровня β -АРМ у больных РАГ по сравнению с данными Р.И. Стрюк и соавт., согласно которым референсные значения показателя β -АРМ находятся в диапазоне от 2 до 20 усл. ед. [13]. На сегодняшний день доказана роль преобладания активности симпатического звена вегетативной нервной системы в патофизиологических механизмах развития лекарственно-устойчивой гипертонии, прогрессирования заболевания и неблагоприятных осложнений [19, 20]. Полученные в настоящем и предыдущих исследованиях результаты [21, 22] в виде повышенных величин β -АРМ эритроцитов у паци-

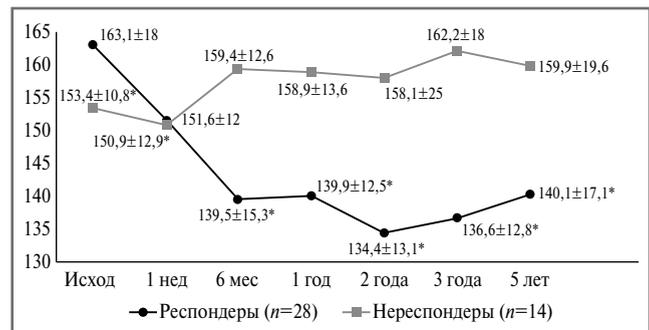


Рис. 1. Изменение показателей САД-24 в группах респондеров и нереспондеров после РД ($M \pm SD$).

* $p < 0,01$.

Fig. 1. Changes in the average daily systolic arterial pressure in groups of responders and non-responders after renal denervation ($M \pm SD$).

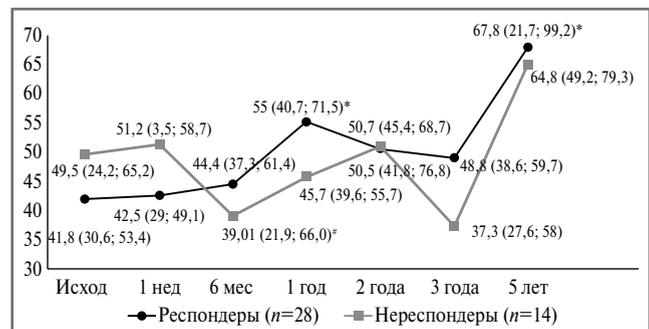


Рис. 2. Изменение β -АРМ у больных РАГ после РД у респондеров и нереспондеров после РД.

* $p < 0,01$ по сравнению с исходом; # $p < 0,05$ для межгруппового сравнения.

Fig. 2. Alteration of β -adrenal activity of erythrocyte membranes in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation in responders and non-responders.

ентов с РАГ, отражающих уменьшение количества адreno-рецепторов на мембране эритроцитов и снижение адренореактивности, наиболее вероятно, служат показателем компенсаторной десенситизации рецепторного аппарата клетки в ответ на патологически продолжительную активность симпатической нервной системы.

Наблюдение пациентов с РАГ после выполнения РД показало, что антигипертензивный эффект процедуры спустя 6 мес после проведения абляции симпатических нервных окончаний почечных артерий развивался в 66,7% случаев, а через 5 лет – у 31 (73,8%) человека. Полученный результат согласуется с приведенными в литературе показателями эффективности РД, согласно которым ожидаемый результат стойкого снижения АД спустя 6–12 мес после процедуры наблюдается от 39 [23] до 80% [24–26] случаев. Достигнутая в группе респондеров антигипертензивная эффективность процедуры РД сохранялась в течение пятилетнего срока наблюдения.

Проведение РД, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект в группе респондеров, не сопровождалось значимыми изменениями β -АРМ на ранних сроках наблюдения, однако в отдаленном периоде у лиц с выраженным снижением АД отмечается повышение БАР, что соответствует ранее опубликованным работам [18]. Повыше-

ние БАР может быть результатом активации барорефлекса в ответ на снижение АД, сопровождающейся активацией центрального отдела вегетативной нервной системы, и, таким образом, дополнительным стимулом для повышения симпатической активности по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение регионарной симпатической активности почек. Дополнительным стимулом для активации симпатической нервной системы может служить снижение регионарной симпатической активности почек. Следуя этой концепции, чем больше снижается АД и симпатическая активность почек, тем в большей степени должно быть повышение β -АРМ. Данное предположение подтверждается более значимым повышением β -АРМ именно в группе респондеров, степень снижения АД которых более выражена и могла приводить к большей ответной активации симпатической нервной системы. Вместе с тем такая ответная реакция, по-видимому, не имеет особой клинической значимости, принимая во внимание стабильность гипотензивного эффекта.

Заключение

В результате выполненных исследований показано, что у больных РАГ высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений исходно наблюдаются повышенные уровни β -АРМ, отражающие снижение адренореактивности. РД сопровождается повышением β -АРМ на фоне значимого и стабильного в течение 5 лет антигипертензивного ответа, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных механизмов в условиях возрастающей активности симпатoadrenalовой системы в ответ на снижение АД. Это подтверждается более значимым повышением β -АРМ именно в группе респондеров, степень снижения АД которых более выражена и могла приводить к большей ответной активации симпатической нервной системы. Полученные данные имеют важное значение для понимания механизмов действия процедуры, а сам показатель возможно рассматривать в качестве индикатора изменения симпатической активности β -АРМ после РД у пациентов с РАГ.

Ограничениями настоящего исследования стали небольшой объем выборки и оценка приверженности лечению по данным опроса. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для подтверждения настоящих выводов. Перспективами дальнейших исследований могут стать оценка предикторной значимости адренореактивности

мембран эритроцитов при различных фенотипах АГ, а также ее динамика в зависимости от исходной степени фармакологической адреноблокады.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом [NCT01499810 и NCT02667912 (www.ClinicalTrials.gov)] НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center (NCT01499810 и NCT02667912). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
БАР – β -адренореактивность
ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление
РАГ – резистентная артериальная гипертония

РД – ренальная денервация
САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 β -АРМ – β -адренореактивность мембран эритроцитов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):195–204. DOI:10.20452/pamw.3971
- Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457–66. DOI:10.1016/j.jash.2016.02.015
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Новые возможности ренальной денервации. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):84–8 [Ageeva RA, Danilov NM, Shekova GV, et al. New opportunities of renal denervation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(6):84–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000588

5. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60566-3
6. Veiga AC, Milanez MIO, Ferreira GR, et al. Selective afferent renal denervation mitigates renal and splanchnic sympathetic nerve overactivity and renal function in chronic kidney disease-induced hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(4):765-73. DOI:10.1097/HJH.0000000000002304
7. Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C, et al. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1608-10. DOI:10.1093/ndt/gfu192
8. Dobrowolski LC, Eeftinck Schattenkerk DW, Krediet CTP, et al. Renal sympathetic nerve activity after catheter-based renal denervation. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):8. DOI:10.1186/s13550-018-0360-1
9. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension*. 2012;60:1485-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201186
10. Nishi EE, Lopes NR, Gomes GN, et al. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. *Hypertens Res*. 2019;42(5):628-40. DOI:10.1038/s41440-018-0171-9
11. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension*. 2015;65(6):1209-16. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04823
12. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2017;35(5):1100-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000001262
13. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003 [Striuk RI, Dluskaia IG. Adrenoreaktivnost i serdechno-sosudistaia sistema. Moscow: Meditsina, 2003 (in Russian)].
14. Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., и др. Сравнительный анализ адренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3735 [Vorobyova DA, Rebrova TYu, Afanasyev SA, et al. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3735 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3735
15. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407 [Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-1-3407
16. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Александренко В.А., и др. Динамика адренореактивности после перенесенного инфаркта миокарда: годичное наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):44-8 [Rebrova TYu, Muslimova EF, Aleksandrenko VA, et al. Dynamics of adrenergic reactivity after transfer of myocardial infarction: annual observation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):44-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200592
17. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., и др. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):35-9 [Borisova EV, Afanasev SA, Rebrova TYu, et al. Changes in adrenergic reactivity in patients with paroxysmal atrial fibrillation while taking sotalol, depending on the tone of the autonomic nervous system. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(1):35-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688135-39
18. Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология*. 2021;61(8):32-9 [Zyubanova IV, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Erythrocyte Membranes Beta-Adrenoreactivity Changes After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension, Relationship With Antihypertensive and Cardioprotective Intervention Efficacy. *Kardiologiya*. 2021;61(8):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.8.n1556
19. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(3):195-204. DOI:10.20452/pamw.3971
20. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(5):457-66. DOI:10.1016/j.jash.2016.02.015
21. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., и др. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):10-3 [Rebrova TYu, Ripp TM, Afanasyev SA, et al. Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):10-3 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688810-13
22. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):14-8 [Ripp TM, Rebrova TYu, Mordovin VF, et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):14-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688814-18
23. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
24. Dasgupta I, Sharp ASP. Renal sympathetic denervation for treatment of hypertension: where are we now in 2019? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(5):498-506. DOI:10.1097/MNH.0000000000000532
25. Гапон Л.И., Микова Е.В., Криночкин Д.В., и др. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):153-60 [Gapon LI, Mikova EV, Krinochkin DV, et al. Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):153-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.201090
26. Ионов М.В., Емельянов И.В., Юдина Ю.С., и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318-32 [Ionov MV, Emelyanov IV, Yudina YuS, et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318-32 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2022



OMNIDOCTOR.RU



Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий

О.О. Шахматова[✉], А.Л. Комаров, Е.Н. Кривошеева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, В.А. Амелюшкина, Н.В. Гомыранова, Е.П. Панченко

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

Аннотация

Обоснование. Значимость альбуминурии как маркера бремени атеросклероза, предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) практически не изучена.

Цель. Оценить распространенность, связь с бременем атеросклероза и прогностическую ценность альбуминурии в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и геморрагических осложнений у пациентов с МФА.

Материалы и методы. В пилотное исследование включались участники проспективного регистра РЕГАТА-1 (NCT04347200). Включены 74 пациента с ишемической болезнью сердца и периферическим атеросклерозом, получающие ацетилсалициловую кислоту и ривароксабан 2,5 мг (75,7% – мужчины, медиана возраста – 67 [61–69] лет). Определались соотношение альбумин-креатинин в разовой утренней порции мочи, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), уровень фактора Виллебранда.

Результаты. Легкая альбуминурия (10–29 мг/г) выявлена у 45,9% пациентов, умеренная и выраженная (≥ 30 мг/г) – у 29,7%; рСКФ < 60 мл/мин – у 21,7%, хроническая болезнь почек (ХБП) в соответствии с полными критериями KDIGO, учитывающими рСКФ и альбуминурию, – вдвое чаще (39,2%). Частота назначения нефропротективной терапии являлась недостаточной. Уровень альбуминурии не коррелировал с маркером эндотелиальной дисфункции фактора Виллебранда, однако связан с поражением 4–5 сосудистых бассейнов (ROC AUC 0,775; $p=0,011$). За 12 [8–18] мес зафиксировано 3 ССО и 11 кровотечений BARC 2–3. Ни альбуминурия, ни рСКФ не оказались предикторами ССО, кровотечений и суммы исходов. ХБП (KDIGO) также не ассоциировалась с геморрагическими осложнениями. У всех пациентов, перенесших ССО, имелась ХБП (KDIGO), связь сохранялась при многофакторном анализе методом множественной регрессии (β 0,097; $p=0,0420$), однако малое число конечных точек позволяет говорить лишь о гипотез-генерирующей тенденции. Имплементация ХБП (KDIGO) повысила ценность шкалы REACH в плане предсказания ССО.

Заключение. Альбуминурия широко распространена у пациентов с МФА и является маркером бремени атеросклероза. ХБП, диагностированная с учетом уровня альбуминурии, может использоваться в комплексной оценке риска ССО у данной категории пациентов.

Ключевые слова: альбуминурия, атеросклероз, ривароксабан, кровотечения, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, шкала, риск

Для цитирования: Шахматова О.О., Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Амелюшкина В.А., Гомыранова Н.В., Панченко Е.П. Альбуминурия у пациентов с мультифокальным атеросклерозом как маркер распространенности поражения и возможный предиктор прогноз-определяющих событий. *Терапевтический архив.* 2023;95(9):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202434

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) в кардиологической практике чаще всего используют в узком смысле, понимая под ним только снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин. Однако согласно современной номенклатуре [1] критерием ХБП также является стойкое повреждение почек, проявляющееся альбуминурией более 30 мг/сут. Кардиологи редко определяют этот маркер; между тем показано, что умеренная (30–300 мг/сут, в старой номенклатуре «микроальбуминурия») и выраженная (> 300 мг/сут) альбуминурия ассоциируются с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), периферического атеросклероза, аневризмы брюшной аорты (БА), прогрессирования аортального стеноза, а также с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБС или периферическим атеросклерозом, с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [2, 3].

Противоречивы доступные на сегодняшний день данные относительно возможности использования альбуминурии как маркера эндотелиальной дисфункции и бремени атеросклероза [4]. Практически отсутствуют данные о возможной связи альбуминурии с риском кровотечений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно лишь, что альбуминурия является фактором риска больших кровотечений в общей популяции независимо от значения рСКФ [5]. Наконец, неизученной остается роль альбуминурии у одной из самых тяжелых категорий кардиологических пациентов – страдающих мультифокальным атеросклерозом (МФА).

Цель исследования – оценка распространенности альбуминурии у пациентов с МФА, ее связи с тяжестью заболевания, а также прогностической ценности данного маркера в отношении сердечно-сосудистых (ССО) и геморрагических осложнений (ГО).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахматова Ольга Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. E-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Кривошеева Елена Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-1146-9974

[✉]Olga O. Shakhmatova. E-mail: olga.shahmatova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4616-1892

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Elena N. Krivosheeva. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease

Olga O. Shakhmatova[✉], Andrey L. Komarov, Elena N. Krivosheeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Elena V. Titaeva, Vera A. Amelyushkina, Nataliya V. Gomyranova, Elizaveta P. Panchenko

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The role of albuminuria as a marker of the atherosclerosis burden and a predictor of prognosis in patients with polyvascular disease (PD) has been little studied.

Aim. To evaluate the prevalence, association with atherosclerosis burden, and prognostic value of albuminuria in relation to cardiovascular and bleeding complications in patients with PD.

Materials and methods. The data was obtained from the prospective registry REGATA-1 (NCT04347200). Seventy four patients (75.7% males, median age 67 [61–69] years) with PD (CAD and peripheral arterial disease) were enrolled. All patients received aspirin and rivaroxaban 2.5 mg. The albumin-creatinine ratio in a single morning urine sample, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and von Willebrand factor levels were determined.

Results. Mild albuminuria (10–29 mg/g) was detected in 45.9% of patients, moderate and severe (≥ 30 mg/g) – in 29.7%; eGFR <60 ml/min – in 21.7%, chronic kidney disease (CKD) according to the full KDIGO criteria (eGFR and/or albuminuria ≥ 30 mg/g) – twice as often (39.2%). The frequency of nephroprotective therapy prescription was insufficient. The level of albuminuria did not correlate with von Willebrand factor (endothelial dysfunction marker), but was associated with affecting of 4–5 vascular beds (ROC AUC 0.775; $p=0.011$). During the follow-up (12 [8–18] months) 3 patients developed MACE, 11 – BARC 2–3 bleedings. Neither albuminuria nor eGFR were predictors of MACE, bleeding, or net clinical benefit. CKD (KDIGO) was also not associated with bleedings. CKD (KDIGO) was independent predictor of MACE (in significant multiple regression model beta – coefficient for CKD was 0.097; $p=0.042$), however, the small number of end points allows us to speak only of a hypothesis-generating trend. The implementation of CKD (KDIGO) has increased the predictive value of the REACH score.

Conclusion. Albuminuria is highly prevalent in patients with PD. It is a marker of atherosclerosis burden. CKD, diagnosed taking into account the level of albuminuria, can be used in a comprehensive assessment of cardiovascular risk in this category of patients.

Keywords: albuminuria, atherosclerosis, rivaroxaban, bleeding, coronary heart disease, chronic kidney disease, scale, risk

For citation: Shakhmatova OO, Komarov AL, Krivosheeva EN, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Amelyushkina VA, Gomyranova NV, Panchenko EP. Albuminuria as a marker of atherosclerosis burden and a possible predictor of adverse events in patients with polyvascular disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202434

Материалы и методы

В исследование в 2020–2021 гг. включались участники одноцентрового проспективного регистра REGATA-1 (NCT04347200) с ангиографически подтвержденной ИБС в сочетании с периферическим атеросклерозом (стеноз $\geq 50\%$ по крайней мере в одном сосудистом бассейне, кроме коронарного), получающие комбинированную анти тромботическую терапию ацетилсалициловой кислотой 75–100 мг и ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки.

На этапе включения определялось соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, рСКФ (по формуле СКД-EPI), уровень фактора Виллебранда (ФВ). Концентрация альбумина в моче определялась методом иммуноферментного анализа (Micro-Albumin ELIZA, ORGENTEC Diagnostika), креатинина – методом Яффе (ARCHITECT, Abbott), ФВ – иммунотурбидиметрическим методом (Liatest vWF, Diagnostica Stago).

Длительность проспективного наблюдения составляла не менее года. Конечными точками являлись:

1) комбинация неблагоприятных ССО (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, критическая ишемия или ампутация нижней конечности, острая ишемия почек или внутренних органов, ранее не планируемая реваскуляризация в любом сосудистом бассейне, протезирование аортального клапана в связи с прогрессированием аортального стеноза, протезирование БА в связи с прогрессированием аневризмы);

2) большое или клинически значимое кровотечение (BARC 2–5).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ MedCalc (версия 19.6.4). Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни, качественных – двусторонний точный критерий Фишера. Корреляция между уровнем альбуминурии, рСКФ и ФВ оценивалась методом определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Поиск отрезных точек осуществлялся с помощью анализа операционной кривой;

Информация об авторах / Information about the authors

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Амелюшкина Вера Алексеевна – врач лабораторной диагностики

Гомыранова Наталья Вячеславовна – зав. клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0003-4500-0904

Панченко Elizaveta Павловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Anatoly B. Dobrovolsky. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Elena V. Titaeva. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Vera A. Amelyushkina

Nataliya V. Gomyranova. ORCID: 0000-0003-4500-0904

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов**Table 1. Patient clinical profile**

Признак	Значение
Мужской пол, %	75,7
Возраст, медиана [ИР], годы	67 [61–72]
Факторы риска повышенной альбуминурии, %	
АГ	87,8
СД	31,1
ожирение	40,5
хроническая сердечная недостаточность	24,3
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, %	41,9
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	58,1
ИМ в анамнезе, %	54,1
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	10,8
Клинически значимый атеросклероз, %:	
в 2 сосудистых бассейнах	46,0
в 3 сосудистых бассейнах	45,9
в 4–5 бассейнах	8,1
рСКФ < 60 мл/мин (СКД-EPI), %	21,7
Число баллов по шкале REACH, медиана [ИР]	15 [13–17]
Прием препаратов с нефропротективным действием, %:	
ИАПФ	31,1
сартаны	32,4
сакубитрил/валсартан	5,4
ингибиторы SGLT2	10,8
спиронолактон/эплеренон	10,8
статины	100,0

Примечание. ИР – интерквартильный размах, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

за отрезную точку принималось значение с максимально близкими значениями чувствительности и специфичности. Для оценки прогностической роли нарушений почечной функции в развитии ССО выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии. В качестве референсного метода для оценки риска ССО использовалась шкала REACH [6], разработанная на близкой когорте пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации. Для сравнения методов прогнозирования ССО использовалась z-статистика в рамках ROC-анализа.

Результаты

В исследование включены 74 пациента (75,5% – мужчины, медиана возраста – 67 [61–72] лет). Исходная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Альбуминурия у включенных пациентов: распространенность, связь с другими маркерами эндотелиальной дисфункции и бременем атеросклероза

Распределение соотношения альбумин/креатинин в обследованной когорте представлено на **рис. 1**. Обращает на себя внимание высокая частота умеренной/выраженной альбуминурии, которая составляет 29,7%. При наличии сахарного диабета (СД) или хронической сердечной недостаточности частота выявления умеренной/выраженной

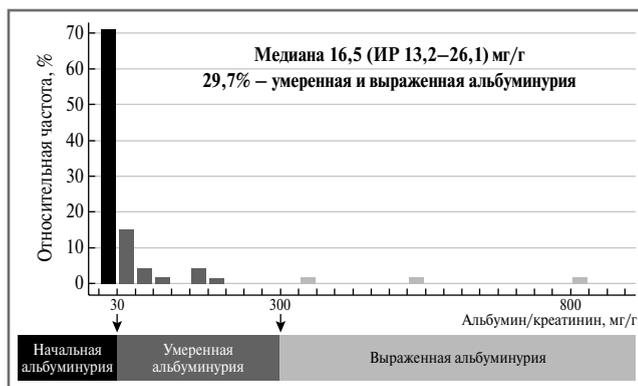


Рис. 1. Распределение соотношения альбумин/креатинин в утренней разовой порции мочи у обследованных пациентов.

Fig. 1. Albumin/creatinine ratio in morning urine portion in patients.

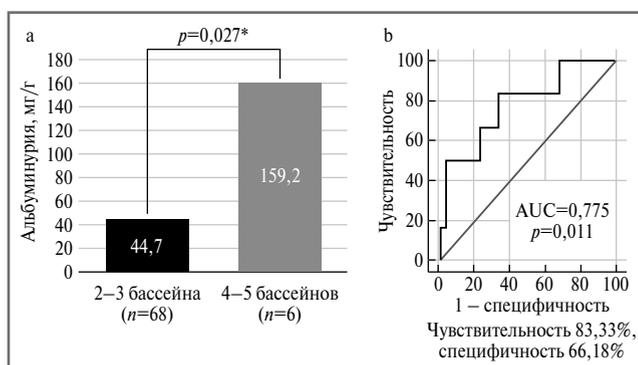


Рис. 2. Альбуминурия в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов: *a* – сравнение средних значений альбуминурии; *b* – операционная кривая, отражающая связь альбуминурии с поражением 4–5 сосудистых бассейнов.

Fig. 2. Albuminuria depending on the number of affected vascular basins: *a* – comparison of the average of albuminuria; *b* – operating curve, reflecting the relationship of albuminuria to damage of 4–5 vascular basins.

альбуминурии оказалась вдвое выше – 56,5 и 55,6% соответственно, а при их сочетании достигала 80%. У 45,9% пациентов выявлена «повышенная нормальная альбуминурия» (альбумин/креатинин 10–30 мг/г), которая также охарактеризована как фактор риска ССЗ [7].

ХБП в соответствии с номенклатурой KDIGO [8], которая включает в себя как снижение рСКФ менее 60 мл/мин, так и присутствие маркеров почечного повреждения, в том числе умеренной/выраженной альбуминурии, выявлена у 39,2% пациентов. Оценка уровня альбуминурии удвоила число пациентов с диагностированной ХБП – если учитывать только рСКФ, частота этой патологии составляла бы 21,7%.

Поскольку повышение альбуминурии рассматривается как потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции, мы оценили корреляцию между этим показателем и ФВ, который является общепринятым маркером состояния эндотелия. Вопреки ожиданиям, мы не получили данных о связи между этими показателями как в общей когорте ($r = -0,018$; $p = 0,89$), так и у пациентов без СД ($r = -0,04$, $p = 0,83$).

В то же время отмечалась обратная корреляция между ФВ и рСКФ: чем ниже оказывалась фильтрационная способность почек, тем выше ФВ ($r=-0,473, p=0,0005$).

Объектом исследования в данной работе стали пациенты с клинически значимым атеросклерозом в 2 и более сосудистых бассейнах. Однако количество вовлеченных бассейнов, отражающее общую тяжесть атеросклероза, у пациентов различалось: примерно у 1/2 в патологический процесс вовлечено ≥ 3 бассейнов, в 8,1% случаев – 4–5 бассейнов, включая БА. Мы предположили, что альбуминурия может отражать не только степень микрососудистого повреждения, но и распространенность поражения крупных артерий. Действительно, частота выявления умеренной/выраженной альбуминурии у пациентов с 2–3 пораженными бассейнами составила 26,5%, с 4–5 – 66,7% ($p=0,039$). Альбумин-креатининовое соотношение в подгруппе пациентов с 4–5 пораженными бассейнами оказалось достоверно выше (рис. 2, а). Альбуминурия обладает хорошей предсказательной силой в выявлении поражения 4–5 сосудистых бассейнов (рис. 2, б): площадь под ROC-кривой составила 0,775 ($p=0,011$); отрезная точка – 26,2 мг/г, т.е. практически соответствует критериям умеренной альбуминурии. Выявленная закономерность сохраняется и у пациентов без СД: ROC AUC 0,875 ($p<0,0001$).

Прогностическая значимость альбуминурии, рСКФ и ХБП по критериям KDIGO в развитии ССО и ГО

Наше исследование носило пилотный характер и не имело достаточной мощности для оценки риска прогноз-определяющих событий, поэтому приведенный ниже анализ отражает лишь общие тенденции, определяющие направление дальнейших исследований.

За период наблюдения (медиана 12 [8–18] мес) зарегистрировано 14 неблагоприятных событий: 3 ССО (госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, критическая ишемия нижней конечности и экстренное протезирование аортального клапана) и 11 кровотечений VARC 2–3 (в том числе 1 большое). Ни альбуминурия >30 мг/г, ни снижение рСКФ <60 мл/мин при отдельном анализе не влияли на риск развития ГО, ССО, а также суммы всех прогноз-определяющих событий.

ХБП, диагностированная по полным критериям KDIGO, имела место у всех (100%) пациентов, перенесших ССО, и у 36,6% пациентов без таковых ($p=0,056$). Выявленная тенденция подтверждена по данным множественного регрессионного анализа: ХБП (KDIGO) сохраняла свою значимость (β 0,242; $p=0,0424$) в модели, включающей пол, возраст, артериальную гипертензию (АГ), СД, ИМ и число пораженных сосудистых бассейнов. Поскольку зарегистрировано всего 3 ССО, говорить о достоверном влиянии ХБП (KDIGO) на эту конечную точку не вполне корректно. Согласно результатам сравнения площадей под ROC-кривыми ХБП (KDIGO) не уступала шкале REACH в предсказательной ценности относительно ССО (0,817 vs 0,859, z-статистика 0,61; $p=0,54$).

Достоверной связи ХБП (KDIGO) с риском кровотечений не выявлено: у перенесших ГО ($n=11$) частота ХБП (KDIGO) составила 27,3%, у пациентов без ГО – 41,3% ($p=0,74$).

Модификация шкалы REACH с включением в нее ХБП по полным критериям KDIGO

Для оценки числа баллов, которое целесообразно присваивать ХБП, мы сопоставили коэффициенты регрессии β для ХБП и другого оказавшегося значимым параметра, который входит в шкалу REACH, – числа по-

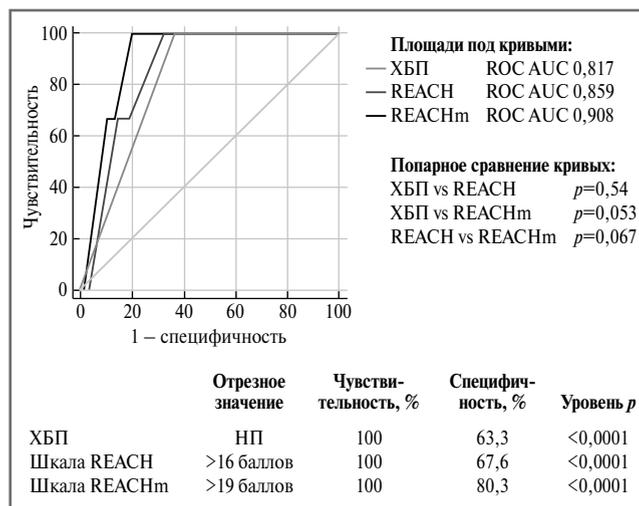


Рис. 3. Сравнение прогностической ценности ХБП, оригинальной шкалы REACH и модифицированной шкалы REACH (анализ операционных кривых) в отношении ССО.

Fig. 3. Comparison of the predictive value of chronic kidney disease, the original REACH scale, and the modified REACH scale (operational curve analysis) for cardiovascular disease.

раженных сосудистых бассейнов. Мы приняли решение присвоить ХБП 3 балла. Для модифицированной шкалы REACHm ROC-AUC составила 0,908 ($p<0,001$). При сравнении ROC-кривых отмечалась тенденция к преимуществу модифицированной шкалы в сравнении с оригинальной шкалой REACH (z-статистика 1,83; $p=0,067$) и в сравнении с ХБП (z-статистика 1,93; $p=0,053$), рис. 3.

Согласно данным однофакторной логистической регрессии число баллов по оригинальной шкале REACH не оказывало достоверного влияния на риск ССО (отношение шансов – ОШ 1,58, 95% доверительный интервал – ДИ 0,97–2,58; $p=0,0649$), в то время как модифицированная шкала демонстрирует достоверную связь с риском ССО (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,02–2,79; $p=0,0419$).

Анализ нефропротективной медикаментозной терапии и назначения лекарств, рекомендованных для снижения риска ССО у пациентов с уже развившейся ХБП

Статины получали все пациенты, а вот частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/АРАП представляется нам недостаточной, особенно у пациентов с факторами риска развития альбуминурии. Эти препараты не получали 30,8% пациентов с АГ, 12,3% – с сочетанием АГ и ожирения, 17,4% – с СД, 28,6% – с ХБП ≥ 3 стадии, 18,2% – с умеренной/выраженной альбуминурией. Ингибиторы SGLT2 не назначены 62,5% пациентам с СД и ХБП. Ингибиторы минералокортикоидных рецепторов не рекомендованы 62,5% пациентов с сочетанием АГ, ХБП I–III стадии и альбуминурии >30 мг/г, а также 62,5% пациентов с СД и умеренной/выраженной альбуминурией, в то время как они показаны таким пациентам с целью нефропротекции.

Обсуждение

Оценка состояния почек должна включать в себя определение как рСКФ, так уровня альбуминурии/протеинурии, отражающего почечное повреждение. Значимость этих показателей зависит от клинического контекста: для оценки фармакокинетики ряда препаратов и риска ГО достаточно

оценивать рСКФ, но для диагностики ХБП, прогнозирования ее течения, определения показаний к назначению нефропротективной терапии, а также для оценки сердечно-сосудистого риска ключевое значение имеют оба показателя. Наше исследование продемонстрировало высокую распространенность как начального повышения, так и умеренной/выраженной альбуминурии у пациентов с МФА. Учет уровня альбуминурии удвоил число пациентов с выявленной ХБП в сравнении с изолированной оценкой рСКФ. Распространенность ХБП в обследованной когорте составила 39,2%, что втрое превышает соответствующий показатель в популяции. Это связано с общими факторами риска атеросклероза и ХБП, а также с возможным прямым повреждающим действием ишемии почки: в нашей когорте у всех пациентов с гемодинамически значимым стенозом почечной артерии ($n=5$) выявлена ХБП.

Исходно в первичной документации ни у одного пациента не имелось информации об уровне альбуминурии. Между тем клинические рекомендации говорят о необходимости контроля этого параметра как у пациентов с ХБП, так и у тех, кто имеет факторы риска этого заболевания [9]. Кроме того, проведенный нами анализ продемонстрировал недостаточную частоту назначения нефропротективной терапии.

Нами показано, что альбуминурия может использоваться как лабораторный маркер бремени атеросклероза: уровень альбуминурии существенно выше у пациентов с поражением 4–5 бассейнов вне зависимости от сопутствующего СД. Доступные на сегодняшний день данные ассоциации между альбуминурией и наличием/выраженностью/распространенностью атеросклеротического процесса носят ограниченный характер. Показано, что у пациентов с альбуминурией выше вероятность выявления субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий [4]. Относительно следующего патогенетического этапа атерогенеза – формирования стенозирующего клинически значимого поражения – выявленные закономерности не так однозначны. В работе М. Li и соавт. [10] у пациентов с СД нарастание уровня альбуминурии в пределах начальной части нормального диапазона ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима–медиа и наличием в сонных артериях атеросклеротических бляшек, но не с развитием стенозирующего атеросклероза. В исследовании S. Choi и соавт. [4] у пациентов с СД альбуминурия ассоциировалась со снижением лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$, но не с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. У пациентов с ИБС альбуминурия ассоциируется с тяжестью поражения коронарного русла [11]. Насколько нам известно, связь между числом пораженных сосудистых бассейнов и альбуминурией у пациентов с ИБС и сопутствующим периферическим атеросклерозом продемонстрирована впервые в нашем исследовании.

К настоящему времени сформировано представление, что альбуминурия является лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции. Продemonстрирована связь выраженной альбуминурии с другими лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции (ФВ, фактор свертывания VIII, интерлейкины 2 и 6) [12], а также с пиковыми значениями постокклюзионной реактивной и термальной гиперемии [13]. В нашем исследовании мы не обнаружили корреляции между уровнем альбуминурии и уровнем ФВ, что, по-видимому, обусловлено низкой представленностью пациентов с выраженной альбуминурией (>300 мг/г).

Пациенты с МФА характеризуются высоким риском как тромбозов, так и кровотечений. Вторичный анализ регистра REACH показал [14], что у пациентов, имеющих по современному представлению показания к комбинированной терапии

ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном 2,5 мг, за 4 года частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составила 14,9% (в среднем 3,7% в год), серьезных кровотечений – 2,2% (0,55% в год). У близких по своим характеристикам пациентов, включенных в наше исследование, на двойной антитромботической терапии за год наблюдения не зарегистрировано ни одного эпизода смерти, инсульта или ИМ и лишь одно кровотечение соответствовало критериям серьезного. Таким образом, добавление ривароксабана существенно модифицирует вероятность развития ССО и, возможно, меняет вклад разных факторов в общую структуру резидуального риска, что дополнительно актуализирует наше исследование. Мы показали, что ХБП, определяемая в соответствии с полной номенклатурой, у таких пациентов может лучше предсказывать ССО, чем изолированный учет рСКФ. ХБП (KDIGO) оказалась более значимым фактором риска, чем мужской пол, возраст, АГ, СД, курение, ИМ в анамнезе. Близкие результаты получены в метаанализе К. Matsushita и соавт.: у пациентов без известных ССЗ и рСКФ, и альбуминурия, а в наибольшей степени их комбинация являлись независимыми предикторами ССО, превосходя в этом отношении подавляющее большинство классических факторов риска [15]. Прогностическая роль альбуминурии продемонстрирована для общей популяции, а также для пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [16], ИБС и инсультом. Насколько нам известно, прогностическая значимость альбуминурии у пациентов с МФА ранее не изучалась.

Оценка резидуального риска ССО у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза важна для дифференцированного отбора пациентов, которые нуждаются в интенсификации терапии. Используемые с этой целью шкалы риска, разработанные некоторое время назад, могут нуждаться в модификации и/или рекалибровке, особенно если исследуемая когорта отличается от дериивационной. Наша когорта имеет ряд особенностей: она сугубо российская, госпитальная, все пациенты страдают МФА, получают статины и двойную антитромботическую терапию, многие – иные группы современных препаратов, влияющих на прогноз. Шкала REACH, разработанная 11 лет назад, вполне может утратить свою предсказательную ценность для подобной когорты. Наше пилотное исследование показало одно из возможных направлений оптимизации этой шкалы – включение в нее дополнительного фактора риска, такого как ХБП (KDIGO).

Наименее изученной проблемой остается потенциальная связь между альбуминурией и риском ГО у пациентов с ССЗ. Отсутствие публикаций, посвященных этой проблеме, может обуславливаться как истинной неизученностью вопроса, так и системной ошибкой отказа от публикации негативных результатов исследований. Возможным механизмом связи альбуминурии и ГО может являться то обстоятельство, что альбуминурия отражает микрососудистое поражение, зачастую носящее генерализованный характер. Для головного мозга болезнь малых сосудов является доказанным фактором риска геморрагического инсульта. Согласно исследованию К. Такаки и соавт. альбуминурия связана с болезнью малых сосудов головного мозга [17]. В нашем исследовании не показано, что повышение альбуминурии ассоциируется с увеличением риска кровотечений. Помимо истинного отсутствия связи это может объясняться малым объемом выборки, что повышает вероятность ошибки, а также особенностями отбора пациентов с исключением больных с высоким риском ГО. Следует отметить, что такой общепринятый предиктор кровотечений, как рСКФ, в данном исследовании также не имел прогностической значимости в отношении ГО.

Заключение

Пациенты с МФА характеризуются высокой распространенностью ХБП, частота выявления которой удваивается при использовании полных критериев этого заболевания с учетом уровня альбуминурии. Принимая во внимание частично обратимый характер ХБП при условии коррекции факторов риска и назначения нефропротективной терапии, мы считаем, что своевременная и полная диагностика этого заболевания имеет принципиальное значение.

Альбуминурия является доступным в рутинной практике маркером, повышение которого ассоциируется с распространенностью клинически значимого атеросклероза. ХБП, диагностированная с учетом уровня альбуминурии, может использоваться в комплексной оценке резидуального риска ССО у данной категории пациентов, в том числе путем включения в шкалы риска. Наше исследование не продемонстрировало связи между уровнем альбуминурии и риском ГО. Однако, на наш взгляд, для полноценной проверки концепции о возможной связи альбуминурии с риском кровотечений требуются дальнейшие исследования с увеличением их мощности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АРАП – антагонист рецепторов ангиотензина II
БА – брюшная аорта
ГО – геморрагические осложнения
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
МФА – мультифокальный атеросклероз

ОШ – отношение шансов
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ФВ – фактор Виллебранда
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- Strain WD, Elyas S, Wedge N, et al. Evaluation of microalbuminuria as a prognostic indicator after a TIA or minor stroke in an outpatient setting: the prognostic role of microalbuminuria in TIA evolution (ProMOTe) study. *BMJ Open.* 2021;11(9):e043253. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043253
- Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, et al. Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2018;279:107-113. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.043
- Choi SW, Yun WJ, Kim HY, et al. Association between albuminuria, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(2):111-8. DOI:10.1159/000313594
- Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2825-32. DOI:10.1681/ASN.2015050535
- Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.014
- Wang J, Wang Y, Li Y, et al. High Normal Urinary Albumin-Creatinine Ratio Is Associated With Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, HTN With T2DM, Dyslipidemia, and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population: A Report from the REACTION Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:864562. DOI:10.3389/fendo.2022.864562
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008
- Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Ссылка активна на 18.01.2023 [Khronicheskaia bolezn' pochek (KhBP). Klinicheskie rekomendatsii 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Accessed: 18.01.2023 (in Russian)].
- Li MF, Tu YF, Li LX, et al. Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:110. DOI:10.1186/1475-2840-12-110
- Kumar Jha P, Ete T, Malviya A, et al. Microalbuminuria: Correlation With Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetics. *J Clin Med Res.* 2017;9(10):838-43. DOI:10.14740/jocmr2785w
- Huang MJ, Wei RB, Zhao J, et al. Albuminuria and Endothelial Dysfunction in Patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Med Sci Monit.* 2017;23:4447-53. DOI:10.12659/msm.903660
- Seliger SL, Salimi S, Pierre V, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):82. DOI:10.1186/s12882-016-0303-x
- Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.046
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-25. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00040-6
- Shin JI, Grams ME, Coresh J, et al. Proteinuria and Risk of Lower-Extremity Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Diabetes Care.* 2019;42(9):e146-7. DOI:10.2337/dc19-0764
- Tanaka K, Miwa K, Takagi M, et al. Increased Cerebral Small Vessel Disease Burden With Renal Dysfunction and Albuminuria in Patients Taking Antithrombotic Agents: The Bleeding With Antithrombotic Therapy 2. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e024749. DOI:10.1161/JAHA.121.024749



Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2023



Возможности инструментального определения волемиического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

А.А. Сырхаева^{✉1}, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, У.А. Халилова³, А.В. Ширкин¹, М.А. Шария^{1,4}, С.Н. Терешенко^{1,2}

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

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Оценить и сравнить точность определения волемиического статуса методом дистанционного диэлектрического исследования с компьютерной томографией (КТ) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Материалы и методы. У 28 пациентов проводилось определение волемиического статуса с помощью remote dielectric sensing (ReDS), КТ органов грудной клетки (ОГК) и рентгенографией ОГК дважды за время госпитализации (в день поступления и в день выписки из стационара). Измерения ReDS затем сравнивались с данными КТ с помощью программного обеспечения, которое позволяет использовать полуавтоматические инструменты для определения средней плотности ткани легких (СПТЛ). Результаты СПТЛ из единиц Хаунсфилда [Hounsfield Units; HU] затем конвертировали в уровень жидкости (%), что позволило сравнить их с показателями ReDS. Кроме того, для оценки влияния физической нагрузки на динамику застоя в легких проводился тест 6-минутной ходьбы (6ТШХ) с последующим определением волемиического статуса методом ReDS.

Результаты. При проведении корреляционного анализа между данными КТ ОГК и ReDS выявлена средняя прямая значимая корреляционная связь ($r=+0,5$; $p=0,001$) В динамике статистически значимо снизились показатели гиперволемии по данным КТ ОГК, что отражалось и в снижении показателя ReDS. Содержание жидкости в легких по данным ReDS в среднем при поступлении составило $38,2\pm 4,6\%$, при выписке – $34,5\pm 3,9\%$ ($p=0,005$). По данным КТ ОГК СПТЛ при поступлении составила $23,03\pm 3,9\%$, при выписке – $19,6\pm 3,3\%$ ($p=0,003$). Положительная динамика методов исследований отражалась и в положительной динамике N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида, который снизился на 46%. При анализе данных ReDS до и после физической нагрузки отмечался рост значения ReDS после выполненного 6ТШХ, который составил $35,09\pm 3,9\%$, исходный показатель $34,5\pm 3,9\%$. Между показателем ReDS до и после 6ТШХ при выписке выявлена сильная прямая значимая корреляционная связь ($r=+0,7$; $p=0,0001$).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют значимую степень корреляции между данными, полученными с помощью системы ReDS и КТ ОГК. Применение ReDS может являться перспективным для диагностики венозного застоя в легких и использоваться у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, дистанционное диэлектрическое исследование, волемиический статус, компьютерная томография

Для цитирования: Сырхаева А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Халилова У.А., Ширкин А.В., Шария М.А., Терешенко С.Н. Возможности инструментального определения волемиического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2023;95(9):769–775. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202375

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сырхаева Агунда Артуровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: a-arturovna@list.ru; ORCID: 0000-0002-2943-8271

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

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

Халилова Улькяр Алимирзаевна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0724-6508

Ширкин Андрей Викторович – аспирант отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0009-0004-3327-8778

Шария Мераб Арчилович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0370-5204

[✉]Agunda A. Syrkhayeva. E-mail: a-arturovna@list.ru; ORCID: 0000-0002-2943-8271

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Uliya A. Khalilova. ORCID: 0000-0003-0724-6508

Andrey V. Shirkin. ORCID: 0009-0004-3327-8778

Merab A. Shariya. ORCID: 0000-0002-0370-5204

Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Agunda A. Syrkhaeva^{✉1}, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Ulia A. Khalilova³, Andrey V. Shirkin¹, Merab A. Shariya^{1,4}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

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

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

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To evaluate and compare the accuracy of volemic status determination by remote dielectric sensing with computed tomography (CT) in patients with acute decompensated heart failure.

Materials and methods. In 28 patients volemic status was determined by ReDS (remote dielectric sensing), chest computed tomography (CCT), and chest X-ray twice during hospitalization (the day of admission and the day of discharge from the hospital). The ReDS measurements were then compared with CT data using software that allows the use of semi-automated tools to determine mean lung density (MLD). MLD results from Hounsfield Units [HU] were then converted to fluid levels (FU%), allowing them to be compared with ReDS values. In addition, to assess the effect of physical activity on the dynamics of pulmonary stasis there was performed 6-minute walk test (6MWT) followed by determination of volemic status by ReDS method.

Results. Correlation analysis revealed an average direct significant correlation ($r=+0,5$; $p=0.001$) between the CCT and ReDS data. Hypervolemia indexes according to the CCT revealed statistically significant decrease in the dynamics, which was also reflected in the ReDS index decrease. Lung fluid content according to ReDS averaged $38.2\pm 4.6\%$ on admission, and $34.5\pm 3.9\%$ on discharge ($p=0.005$). According to CT scan of the CCT, MLD at admission was $23.03\pm 3.9\%$, at discharge $19.6\pm 3.3\%$ ($p=0.003$). The positive dynamics of the study methods was also reflected in the positive dynamics of NT-proBNP, which decreased by 46%. In the analysis of ReDS data before and after exercise, there was an increase in ReDS value after the performed 6MWT and it was $35.09\pm 3.9\%$ compared with the initial value of $34.5\pm 3.9\%$. A strong direct significant correlation ($r=+0.7$; $p=0.0001$) was found between the ReDS before and after 6MWT at discharge.

Keywords: acute decompensation of heart failure, remote dielectric sensing, volemic status, computed tomography

For citation: Syrkhaeva AA, Nasonova SN, Zhironov IV, Khalilova UA, Shirkin AV, Shariya MA, Tereshchenko SN. Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):769–775. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202375

Введение

Под острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженной артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1].

Наши знания об эпидемиологии сердечной недостаточности (СН) основаны на данных ряда крупномасштабных регистров, проведенных в США, включая ADHERE [2] и OPTIMIZE-HF [3] в Европе, европейские исследования сердечной недостаточности (EHFS) I [4] и II [5] и пилотный регистр ESC-HF [6], а также международный регистр ALARM-HF [7]. Данные исследования показали, что госпитальная летальность у больных, поступающих с диагнозом острой СН (ОСН), колеблется от 4 до 7%, летальность в течение первых 3 мес после выписки из стационара составила от 7 до 11%, смертность в течение первого года после выписки из стационара при госпитализации по поводу ОСН достигала 30%, а в регистре ADHERE – 36%, что дает право считать СН одной из острых проблем здравоохранения [8].

В основе ОДСН лежит каскад патологических реакций с вовлечением многочисленных механизмов взаимодействия, в которых основную роль играют гемодинамическая перегрузка и венозный застой [9].

Согласно консолидированному мнению экспертов при ОДСН абсолютно у всех пациентов определяются признаки застоя, и поскольку краеугольным камнем дальнейшего ведения пациентов с ОДСН является контроль волеми, крайне важны выявление и при возможности – количественное определение степени венозного застоя. Оценка объема жидкости является ключевым фактором при ведении пациентов с СН как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Современные неинвазивные методы оценки застоя жидкости при СН включают физикальное обследование, рентгенографию (РГ) органов грудной клетки (ОГК) [10]. Эти методы относительно ненадежны, поскольку должны проводиться опытным врачом, субъективны при интерпретации и сопряжены с рядом ограничений. Точная количественная оценка объема жидкости при физикальном обследовании представляет собой сложную задачу. И, к сожалению, эти изменения появляются поздно и являются относительно нечувствительными показателями клинического статуса у пациентов с СН [11].

Измерение уровней мозгового натрийуретического пептида и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) можно использовать для подтверждения диагноза СН или его исключения у пациентов с одышкой, оценки динамики на фоне проводимой терапии, а также для стратификации риска. Однако эти маркеры не позволяют точно оценить степень перегрузки жидкостью.

Информация об авторах / Information about the authors

Терешченко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Актуальность данной проблемы привела к созданию новой технологии, основанной на электромагнитном излучении и предназначенной для количественного определения изменения содержания жидкости в легких.

В последние годы большой интерес к себе привлекает технология ReDS (remote dielectric sensing), которая позволяет малоинвазивно оценить волевический статус пациентов с ОДСН. В данной технологии используются маломощные электромагнитные импульсы, которые проходят через ткани от излучателя к приемнику. Анализируемый сигнал отражает диэлектрические свойства части легкого, расположенной между датчиками. Оценка изменения параметров радиоволн обеспечивает возможность точного измерения совокупного объема жидкости в ткани, поскольку легкие состоят в первую очередь из воздуха и воды – компонентов с очень сильно отличающимися коэффициентами. Соответственно, диэлектрический коэффициент неповрежденного легкого крайне чувствителен к соотношению объемов воздуха и воды, вследствие чего диэлектрический коэффициент является прямым показателем содержания жидкости [12]. Кроме того, технология ReDS позволяет количественно определить степень гипervолемии. Следует отметить, что исследование легко в проведении, может выполняться непосредственно у постели пациента и не имеет лучевой нагрузки.

Таким образом, задачей нашего исследования явилось определение точности данных, получаемых системой ReDS, путем сравнения результатов измерений содержания жидкости в легких, полученных с ее использованием, с измерениями, проведенными при помощи компьютерной томографии (КТ) ОГК, которая в настоящее время является «золотым стандартом» именно количественного определения содержания жидкости в легких, а также со стандартным методом исследования – РГ ОГК и уровнем NT-proBNP.

Материалы и методы

В исследование включены 28 пациентов. Критерии включения и исключения представлены на **рис. 1**.

Перед включением в исследование все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, согласие на проведение КТ ОГК.

Кроме объективного исследования пациентов проводилось определение волевического статуса с помощью ReDS, КТ ОГК и РГ ОГК. Также оценивалась динамика NT-proBNP в день поступления, до начала активной диуретической терапии, на 5–7-й день нахождения в стационаре (в субкомпенсации пациента) и в день выписки из стационара (компенсация). Измерения с помощью системы ReDS (в положении сидя и лежа) проведены после КТ-сканирования в течение 15 мин. Кроме того, определение волевического статуса методом ReDS в день предполагаемой выписки проводилось сначала в покое, а затем после субмаксимальной физической нагрузки (тест 6-минутной ходьбы – 6ТШХ).

РГ ОГК проводилась на аппарате Philips Media 65 Ср-Н, в прямой и боковой проекции в день поступления и в день планируемой выписки из стационара. Лучевая нагрузка составила 0,129 мЗв.

Для дистанционного диэлектрического исследования применяли систему ReDS (Sensible Medical, Израиль), в которой используются маломощные электромагнитные импульсы, излучаемые между двумя датчиками (по одному на передней и задней поверхности тела). Длительность измерения составляла 45 с. Диапазон нормальных значений – 20–35%.

Критерии включения:

1. ОДСН
2. ФК ХСН III–IV по NYHA
3. Наличие необходимости лечения внутривенными диуретиками
4. Отсутствие противопоказаний для проведения КТ
5. Особенности телосложения, подходящие для измерения волевического статуса методом дистанционного диэлектрического исследования (рост <155 или >190 см или ИМТ <22 или >36 кг/м²)
6. Уровень мозгового натрийуретического пептида ≥ 200 пг/мл.
7. Оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследовании
2. Острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения
3. ИМТ <22 или >36 кг/м²; физическая деформация ГК или повреждение, которое может помешать правильному надеванию датчиков
4. Врожденные пороки сердца или внутригрудное объемное образование, которые могут изменять анатомическое строение правого легкого (декстрокardia и рак легкого)
5. Имплантированное устройство, расположенное на правой стороне ГК
6. Заболевания легких, которые могут исказить значения ReDS

Рис. 1. Критерии включения и исключения пациентов.

Примечание. ФК – функциональный класс.

Fig. 1. Criteria for inclusion and exclusion of patients.

КТ проводилась на томографе Canon Aquilion One 640. Толщина среза – 0,5 мм, лучевая нагрузка – менее 3 мЗв. КТ проводилась в соответствии со стандартными правилами. Пациенты задерживали дыхание в соответствии с протоколом проведения КТ. Результаты сканирования КТ ОГК сохраняли на диске и в последующем анализировали на рабочей станции томографа с использованием программного обеспечения для анализа томограмм легких (Volume Calc), которое позволяет использовать полуавтоматические инструменты для определения средней плотности ткани легких (СПТЛ). СПТЛ определяется как среднее значение ослабления всех сигналов, относящихся к легким, и измеряется в единицах Хаунсфилда.

Различные ткани в зависимости от плотности по-разному поглощают излучение, поэтому в настоящее время для каждой ткани и органа установлен физиологический коэффициент абсорбции по шкале HU. Согласно этой шкале коэффициент абсорбции воды принят за 0 HU; воздуха, имеющего наименьшую плотность, за -1000 HU. Ослабленное рентгеновское излучение каждого среза регистрируется компьютером, суммируется и представляется в виде изображения исследуемой тканевой структуры. Коэффициент абсорбции нормального легкого колеблется от -500 до -900. Плотность нижележащих отделов легких в силу гравитационного фактора несколько выше по сравнению с вышележащими участками.

Затем СПТЛ конвертировали в уровень жидкости (УЖ) в процентных единицах по уравнению: $УЖ [\%] = (СПТЛ + 1000)/10$, основанному на шкале единиц Хаунсфилда, по которой 0 HU – значение для воды, а -1000 HU – значение для воздуха. Формула и другие аспекты протоколов и расчетов прошли валидацию и использовались другими авторами [13–16].

6ТШХ. Контроль толерантности к физической нагрузке у пациентов оценивали с помощью 6ТШХ, следуя рекомендациям Американского торакального общества, перед планируемой выпиской пациента из стационара [17]. Для оценки влияния физической нагрузки на динамику застоя

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=28)**Table 1. Clinical-demographic characteristics of patients (n=28)**

Показатель	Значение
Пол, абс. (%):	
мужчины	15 (53)
женщины	13 (39)
Возраст, лет	62 [58,7; 70]
Этиология ХСН, абс. (%):	
КМП	5 (17,8)
ИБС	15 (53,5)
ГБ	4 (14,3)
другие	4 (14,3)
ФК по NYHA, абс. (%)	III ФК – 25 (89,3) IV ФК – 3 (10,7)
САД, мм рт. ст.	115,1±16
ЧСС, уд/мин	76,3±13,0
СД, абс. (%)	11 (39)
Фибрилляция предсердий, абс. (%):	
нет	10 (35,7)
пароксизмальная	4 (14,3)
постоянная	14 (50)
Длительность ХСН, годы	4 [1; 7]
ФВ ЛЖ, %	32,5 [24,25; 45]
NT-proBNP, пг/мл	3124 [1596; 5493]

Примечание. КМП – кардиомиопатии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; параметры, приводимые в таблице, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, $Lq; Uq$ – межквартильный размах.

в легких проводился бТШХ с последующим определением волемического статуса методом ReDS.

В ходе исследования не отмечено никаких побочных явлений, связанных с устройством.

Статистика

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Пирсона. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, представлены в виде $M (sd)$ и $Me [Lq; Uq]$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, $Lq; Uq$ – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Таким образом, в исследуемой группе большинство составили мужчины (53%), средний возраст пациентов – 62 [58,7; 70] года. Индекс массы тела (ИМТ) – 29,5 [26,95; 35,25] кг/м². Следует отметить, что подсчет ИМТ у паци-

Таблица 2. Показатели степени венозного застоя, измеренного РГ ОГК, ReDS и КТ ОГК исходно (n=28)**Table 2. Venous stagnation rate (Chest radiograph, chest CT scan, ReDS) (n=28)**

Показатель	Значение
ReDS, %	38,2±4,6
КТ ОГК, HU	-769±33,6
СПТЛ	23,03±3,9
	0-я степень – 3 (10,7)
РГ ОГК, ВЗЛ абс. (%)	1-я степень – 5 (17,8)
	2-я степень – 20 (71,4)

Примечание. Параметры, приводимые в таблице, представлены в виде $M (sd)$, где M – среднее, sd – стандартное отклонение. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты.

ентов с ОДСН является суррогатным, поскольку этот индекс зависит не только от массы тела пациента, но и степени гиперволемии, однако подсчет выполнялся, поскольку крайняя степень ожирения является ограничением метода. ИМТ > 36 кг/м² стал ограничительным фактором согласно актуальной инструкции по применению устройства ReDS, поскольку из-за наличия жировой и/или мышечной ткани вокруг грудной клетки показатели могли быть ошибочными. Однако в нашем исследовании участвовали 6 пациентов с ИМТ > 36 кг/м² (согласно антропологическим данным объективного осмотра столь высокий показатель расценен как ошибочный по причине тяжелых явлений ОДСН по большому кругу кровообращения). У 2 исследуемых, несмотря на высокий ИМТ, значения ReDS оставались в пределах 35–36%, в то время как у четверых показатель ReDS оказался выше 42%, что соответствовало скорее истинному показателю гиперволемии, а не жировой массе, более того, при проведении КТ ОГК определялся венозный застой в легких (ВЗЛ).

Всем пациентам выполнена РГ ОГК, ReDS и КТ ОГК. Данные проведенных инструментальных методов исследования представлены в **табл. 2**.

На основании данных КТ ОГК при поступлении отмечалось повышение единиц Хаунсфилда до -769±33,6, причем за нормальные показатели приняты значения -900 HU [18].

Содержание жидкости в легких по данным ReDS в среднем при поступлении составило 38,2±4,6% в положении сидя и 38,0±3,9% в положении лежа ($p=0,819$). Так как статистической разницы между измерениями в разных положениях тела не выявлено, то в дальнейшем принято решение использовать показатель, измеренный в положении сидя. При поступлении значения ReDS превышали верхнюю границу нормы (т.е. $\geq 35\%$) у 25 пациентов (89%), у 3 пациентов (10%) значения ReDS определены как <35%. По клинко-инструментальным данным (объективный осмотр, РГ ОГК и КТ ОГК) наличие признаков гиперволемии не вызвало сомнений.

По данным РГ ОГК у большинства пациентов определялись признаки венозного застоя 2-й степени.

Кроме того, ОДСН подтверждена повышением уровня NT-proBNP до 3124 [1596; 5493] пг/мл.

При проведении корреляционного анализа при поступлении выявлена прямая корреляционная связь между показателями ReDS и данными КТ ОГК ($r=+0,5$; $p=0,001$), график представлен на **рис. 2**.

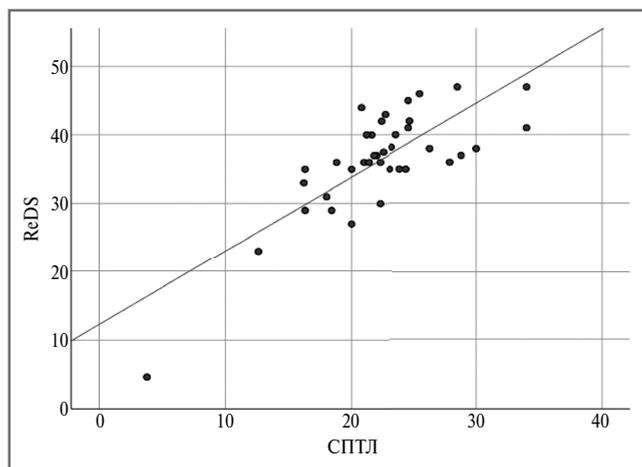


Рис. 2. Корреляция данных КТ ОГК и ReDS при поступлении.

Fig. 2. Correlation of chest CT scan and ReDS data at arrival.

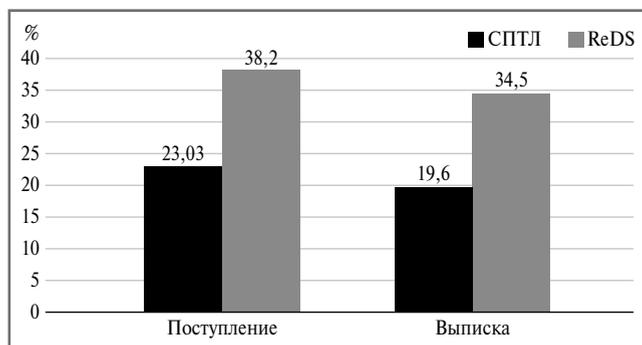


Рис. 3. Динамика показателей волемии по данным ReDS и СПТЛ.

Fig. 3. Evolution of blood volume indicators according to ReDS and average lung tissue density.

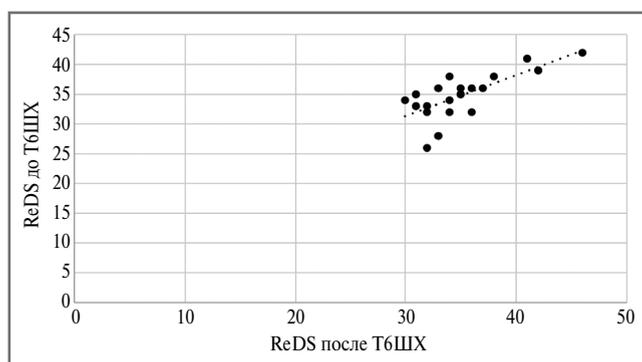


Рис. 4. Корреляция значений ReDS до и после 6ТШХ на момент выписки пациента.

Fig. 4. Correlation of ReDS values before and after a 6-minute walk test.

Повторно ReDS проводилось на фоне активной мочегонной терапии на 5–7-е сутки госпитализации. К этому сроку отмечалась тенденция к снижению значений, измеренных ReDS как сидя, так и лежа. Они составили $34,88 \pm 4,5$ и $35,04 \pm 3,6\%$ соответственно.

При выписке из стационара по достижению компенсации ХСН данные инструментальные методы диагностики проведены повторно.

Таблица 3. Динамика степени ВЗЛ

Table 3. Dynamics of the degree of lung venous stasis

Показатель	Поступление	Выписка	<i>p</i>
РГ ОГК, ВЗЛ абс. (%)	0-я степень – 3 (10,7%)	0-я степень – 15 (53,5)	0,0001
	1-я степень – 5 (17,8%)	1-я степень – 6 (21,4)	
	2-я степень – 20 (71,4%)	2-я степень – 2 (7,1)	

Таблица 4. Динамика показателей гиперволемии по данным КТ ОГК

Table 4. Trends in hypervolemia according to chest CT scan

Показатель КТ ОГК	Поступление	Выписка	<i>p</i>
Единицы Хаунсфилда	$-769 \pm 33,6$	$-803,6 \pm 33,6$	0,003
СПТЛ (УЖ, %)	$23,03 \pm 3,9$	$19,6 \pm 3,3$	0,003

Таблица 5. Динамика показателей волемии по данным ReDS

Table 5. Evolution of blood volume indicators according to ReDS

Положение	Поступление	Выписка	<i>p</i>
Сидя, %	$38,2 \pm 4,6$	$34,5 \pm 3,9$	0,005
Лежа, %	$38,0 \pm 3,9$	$34,6 \pm 3,2$	0,004

На момент выписки из стационара у большинства пациентов признаки венозного застоя регрессировали, что подтверждалось и снижением показателей ReDS (табл. 3).

На фоне активной диуретической терапии за время госпитализации статистически значимо снизились показатели гиперволемии по данным КТ ОГК (табл. 4), что отражалось и в снижении показателя ReDS (табл. 5). Положительная динамика ReDS и рентгенологических методов исследований отражалась и в положительной динамике NT-proBNP, который снизился на 46% ($p=0,015$) и составил при выписке $1696 [1110; 2203]$ пг/мл.

На рис. 3 отражена динамика показателей волемии как по данным КТ ОГК, так и по данным ReDS.

При анализе данных ReDS до и после физической нагрузки получены следующие результаты. Отмечался рост значения ReDS после выполненного 6ТШХ, он составил $35,09 \pm 3,9\%$. При проведенном корреляционном анализе между показателем ReDS до и после 6ТШХ при выписке пациентов из стационара выявлена сильная прямая значимая корреляционная связь ($r=+0,7$; $p=0,0001$); рис. 4.

Технология ReDS является перспективным малоинвазивным методом определения венозного застоя. В нашем исследовании коэффициент корреляции между КТ ОГК и ReDS составил $r=+0,5$; $p=0,001$, что соответствует средней степени корреляции. Однако в исследовании O. Amir и соавт. (2016 г.) получен высокий коэффициент корреляции между этими показателями ($p=0,90$) [19]. Возможно, это связано с тем, что в исследовании полученные по КТ ОГК значения затем корректировали в соответствии со средним

объемом легких, полученным путем спирометрии, чтобы нивелировать вариабельность объема воздуха в легких во время задержки дыхания пациентом, что не учитывалось в нашей работе. Дополнительные расчеты с помощью спирометрии будут проведены в дальнейшем.

В нашей работе достигнуто снижение NT-proBNP на 46% от исходного, что сопровождалось другими клиническими критериями улучшения состояния пациентов и согласуется с результатами ранее проведенной работы О. Amir и соавт. (2013 г.) [20].

Интересным результатом нашей работы явился тот факт, что при проведении ReDS во время 6ТШХ перед выпиской пациентов из стационара отмечался рост процента жидкости после выполненной нагрузки (с $34,5 \pm 3,9\%$ до теста до $35,09 \pm 3,9\%$ после), кроме того, выявлена сильная прямая значимая корреляционная связь ($r=+0,7$; $p=0,0001$) между показателями ReDS до и после 6ТШХ. Подобных результатов в доступной нам литературе не описано. Выявленные изменения могут говорить о высокой чувствительности метода ReDS к изменяющейся гемодинамике во время физической нагрузки и требуют дополнительного переосмысления.

Что касается пациентов с астенией, у которых при осмотре отмечалась атрофия мышц грудной клетки, что мешало правильному позиционированию датчиков ввиду их дислокации, их результаты измерения оказались ложноотрицательными. Выборка пациентов в исследовании достаточно разнородна. Несмотря на рекомендации производителя, в группу исследования включены пациенты с различными ИМТ, и получены неоднозначные результаты. На данный момент нет исследований, оценивающих форму грудной клетки и ее влияние на результат диагностики ReDS. До тех пор, пока в дальнейших исследованиях не будет установлена связь между ИМТ и результатами ReDS, следует иметь в виду, что у пациентов с ожирением и кахексией этот метод может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, поэтому клинический диагноз должен быть дополнительно верифицирован. ReDS необходимо использовать в сочетании со стандартными методами обследования.

Заключение

Раннее выявление застоя в легких считается основным методом предотвращения ОДСН. В настоящее время в арсенале кардиолога имеется достаточное количество технологий для прогнозирования наступления ОДСН. В настоя-

щем исследовании описан новый подход к количественной оценке жидкости в легких с использованием технологии ReDS. Результаты представляют прямую валидацию точности данных ReDS по сравнению с КТ ОГК, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» измерения содержания жидкости в легких. Измерения ReDS соответствовали клиническому течению, улучшению состояния в течение всей госпитализации, так как показатели перед выпиской значительно улучшились по сравнению с показателями ReDS при поступлении, что дополнительно подтверждалось динамикой NT-proBNP.

Таким образом, система ReDS способна предоставить дополнительную информацию, клинически сопоставимую с гемодинамическими измерениями. Воспроизводимость, легкость в использовании и объективность делают этот метод ценным инструментом, который можно использовать в различных условиях оказания помощи пациентам с СН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

6ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ВЗЛ – венозный застой в легких
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ОГК – органы грудной клетки
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОСН – острая сердечная недостаточность
РГ – рентгенография
СН – сердечная недостаточность

СПТЛ – средняя плотность ткани легких
УЖ – уровень жидкости
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
НУ – Единицы Хаунсфилда (Hounsfield Units)
NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрий-уретического пептида
ReDS (remote dielectric sensing) – дистанционное диэлектрическое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16. DOI:10.1016/j.ahj.2004.08.005

3. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156(4):662-73. DOI:10.1016/j.ahj.2008.04.030
4. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00823-0
5. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-74. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00700-5
6. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
7. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-26. DOI:10.1007/s00134-010-2113-0
8. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):245-8. DOI:10.1016/j.rec.2014.11.004
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. Патогизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? *Российский кардиологический журнал*. 2016;9:52-64 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Nasonova SN, et al. Pathophysiology of acute heart failure. Whats new? *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9:52-64 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-52-64
10. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ejhf.1494
11. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ejhf.1494
12. Жиров И.В., Насонова С.Н., Сырхаева А.А., и др. Оптимизация определения волевического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5039 [Zhiron IV, Nasonova SN, Syrkhaeva AA, et al. Optimization of intravascular volume determination in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5039 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5039
13. Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using x-ray computed tomography. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(5-6):433-42. DOI:10.1023/a:1011444826908
14. Morooka N, Watanabe S, Masuda Y, Inagaki Y. Estimation of pulmonary water distribution and pulmonary congestion by computed tomography. *Jpn Heart J*. 1982;23(5):697-709. DOI:10.1536/ihj.23.697
15. Kato S, Nakamoto T, Iizuka M. Early diagnosis and estimation of pulmonary congestion and edema in patients with left-sided heart diseases from histogram of pulmonary CT number. *Chest*. 1996;109(6):1439-45. DOI:10.1378/chest.109.6.1439
16. Snyder EM, Beck KC, Turner ST, et al. Genetic variation of the beta2-adrenergic receptor is associated with differences in lung fluid accumulation in humans. *J Appl Physiol*. 1985;102(6):2172-8. DOI:10.1152/jappphysiol.01300.2006
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
18. Rosenblum LJ, Mauzeri RA, Wellenstein DE, et al. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology*. 1980;137(2):409-16. DOI:10.1148/radiology.137.2.7433674
19. Amir O, Azzam ZS, Gaspar T, et al. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;221:841-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.323
20. Amir O, Rappaport D, Zafrir B, Abraham WT. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology. *Congest Heart Fail*. 2013;19(3):149-55. DOI:10.1111/chf.12021

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2023



Влияние дапаглифлозина на динамику показателей магнитно-резонансной томографии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

К.М. Сайпудинова^{✉1}, Т.М. Ускач^{1,2}, М.А. Шария^{1,3}, Д.В. Устюжанин¹, С.В. Добровольская¹, С.Н. Терешенко¹

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить влияние терапии дапаглифлозином на показатели ремоделирования и фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. В группе из 22 пациентов с сочетанием ХСН и ФП проанализирована динамика параметров ремоделирования и проведена оценка фиброза миокарда на фоне 6-месячной терапии дапаглифлозином по данным МРТ сердца с контрастированием.

Результаты. Через 6 мес терапии дапаглифлозином наблюдался статистически значимый прирост фракции выброса левого желудочка (27 [23–32] – 32 [26,5–36,5]; $p=0,04$) и тенденция к снижению объемных и линейных размеров левого желудочка, левого предсердия. В течение наблюдения не произошло прогрессирования фиброза миокарда по результатам МРТ сердца с контрастированием у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса и ФП.

Заключение. Применение дапаглифлозина у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса и ФП сопровождалось положительной динамикой обратного ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ремоделирование, дапаглифлозин, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Сайпудинова К.М., Ускач Т.М., Шария М.А., Устюжанин Д.В., Добровольская С.В., Терешенко С.Н. Влияние дапаглифлозина на динамику показателей магнитно-резонансной томографии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2023;95(9):776–781. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202368

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of dapagliflozin on the dynamics of magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation

Karina M. Saipudinova^{✉1}, Tatiana M. Uskach^{1,2}, Merab A. Shariya^{1,3}, Dmitry V. Ustyuzhanin¹, Svetlana V. Dobrovolskaya¹, Sergey N. Tereshchenko¹

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

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

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the effect of dapagliflozin therapy on myocardial remodeling and fibrosis according to magnetic resonance imaging (MRI) with contrast in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. In the group of 22 patients with a combination of CHF and AF we analyzed the dynamics of remodeling parameters and assessed myocardial fibrosis during 6-month therapy with dapagliflozin according to cardiac MRI with contrast.

Results. After 6 months of dapagliflozin therapy there was a statistically significant increase in LVEF (27 [23–32] – 32 [26.5–36.5]; $p=0.04$) and a tendency to decrease volume and linear dimensions of LV, LP. There was no progression of myocardial fibrosis according to the results of cardiac MRI with contrast in patients with HFrEF and AF.

Conclusions. Dapagliflozin therapy in patients with HFrEF and AF led to favorable myocardial remodeling changes.

Keywords: chronic heart failure, atrial fibrillation, remodeling, dapagliflozin, cardiovascular magnetic resonance imaging

For citation: Saipudinova KM, Uskach TM, Shariya MA, Ustyuzhanin DV, Dobrovolskaya SV, Tereshchenko SN. Effect of dapagliflozin on the dynamics of magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):776–781. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202368

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сайпудинова Карина Магомедовна – врач-аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: saipudinova93@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-1160

✉ Karina M. Saipudinova. E-mail: saipudinova93@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-1160

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – серьезная проблема здравоохранения, риск развития которой возрастает по мере старения населения [1]. Вследствие роста населения и распространения сопутствующих заболеваний ожидается увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) на 50% в течение следующих 25 лет [2]. Среди сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма у пациентов с ХСН, а в свою очередь ХСН – наиболее частая причина смерти у пациентов с клинически выраженной ФП. Между этими двумя состояниями существует сложное взаимодействие, поскольку ХСН предрасполагает к ФП, а появление ФП у пациентов с ХСН ухудшает симптомы и усложняет терапевтическое лечение. По данным крупного международного регистра пациентов с ФП, ХСН встречается в 33% случаев пароксизмальной, в 44% случаев – персистирующей и в 56% случаев – постоянной формы ФП [3]. В австралийском регистре впервые выявленная ХСН диагностирована у 11,7% больных с ФП, при этом риск смерти у данной категории больных возрастает в 3 раза [4]. Также вероятность госпитализации пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у пациентов без ФП [5]. Таким образом, пациенты с ХСН и ФП имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [6]. На протяжении многих лет оптимальной для лечения ХСН считалась трехкомпонентная терапия: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ)/блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АМКР), в первую очередь по причине положительного влияния этих препаратов на прогноз, а также на симптоматику и частоту госпитализаций в рандомизированных контролируемых исследованиях [7]. С 2021 г. неотъемлемым компонентом оптимальной терапии ХСН согласно европейским и американским регламентирующим документам [1, 8, 9] стали ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2), так как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях как для дапаглифлозина, так и для эмпаглифлозина доказано снижение комбинированного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСН с сахарным диабетом (СД) или без него. При применении этого класса препаратов отмечена хорошая переносимость [10]. Как известно, ключевым предиктором смерти и неблагоприятных событий у пациентов с ХСН

считается ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией его полости и снижением сократительной функции, в то время как обратное ремоделирование характеризуется улучшением симптомов, снижением риска госпитализации и смерти пациентов с ХСН [11]. Увеличение размеров левого предсердия (ЛП) при ХСН, особенно при наличии ФП, является важным прогностическим фактором. Эффективность терапии ХСН определяется в том числе влиянием на процессы ремоделирования миокарда камер сердца [12].

Одним из наиболее распространенных гистологических признаков ХСН является фиброз миокарда, который приводит к неблагоприятным эффектам, таким как расширение камер сердца, повышенная жесткость миокарда и диастолическая дисфункция. Миокардиальный фиброз играет ключевую роль в развитии и прогрессировании нарушений ритма при ХСН [13]. Выявление миокардиального фиброза имеет важное значение для стратификации риска, помогает оптимизировать терапию, способствует пониманию механизмов, ответственных за инициацию, прогрессирование и разрешение процесса, и, в конечном счете, позволяет разрабатывать новые антифибротические методы лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением является «золотым стандартом» для визуализации миокарда у пациентов с ХСН. МРТ не только позволяет точно оценить структуру и функцию сердца, но и имеет уникальное преимущество в неинвазивной характеристике тканей миокарда [14].

В связи с этим **целью данного исследования** явилось определение влияния терапии дапаглифлозином на показатели ремоделирования и фиброза миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием у пациентов с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 22 пациента, подписавшие информированное согласие. Критериями включения служили: документально подтвержденная ХСН со сниженной ФВЛЖ ($\leq 40\%$) II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) длительностью более 3 мес в сочетании с ФП как пароксизмальной, так и постоянной формы, стабильное состояние в течение последних 30 дней и более. Пациенты до включения в исследование как минимум в течение 3 мес получали 3-компонентную медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ/АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР в максимально переносимых дозировках, а также петлевые диуретики.

Основными критериями исключения из исследования стали наличие абсолютных и относительных противопопо-

Информация об авторах / Information about the authors

Шария Мераб Арчилович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0370-5204

Устюжанин Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0402-3977

Добровольская Светлана Валерьевна – мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-0580-393X

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

Merab A. Shariya. ORCID: 0000-0002-0370-5204

Dmitry V. Ustyuzhanin. ORCID: 0000-0002-0402-3977

Svetlana V. Dobrovolskaya. ORCID: 0000-0003-0580-393X

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

казаний к проведению МРТ сердца с контрастированием (кардиостимулятор или другие имплантируемые устройства, металлические клипсы на сосудах мозга, металл в костях черепа, беременность, клаустрофобия, аллергия на гадолиниевые контрастные препараты), а также перенесенный инфаркт миокарда в течение предыдущих 90 дней, или чрескожное коронарное вмешательство, или операция на сердце в течение предыдущих 3 мес, клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м², креатинин крови >130 ммоль/л, протеинурия).

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование. Длительность наблюдения составила 6 мес.

МРТ сердца с контрастированием выполнялась исходно и через 6 мес после назначения терапии дапаглитфлозином в дозировке 10 мг/сут.

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 1,5 Тл Siemens Magnetom Aera (Германия). Протокол МРТ включал мультифазные последовательности TrueFISP в режиме кинопетли в двух- и четырехкамерной проекции по длинной оси ЛЖ с толщиной среза 6 мм, а также по короткой оси с толщиной среза 8 мм. Количество срезов по короткой оси подбиралось таким образом, чтобы обеспечить охват всей полости ЛЖ.

МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнялась с помощью последовательностей «инверсия-восстановление», а также программ PSIR с толщиной среза 3 мм после подбора оптимального значения времени TI для достижения наилучшего контраста между миокардом и фиброзом. Постконтрастные программы проводились через 10 мин от введения гадолиниевого препарата, содержащего гадолиамид, в дозировке 0,3 мл/кг массы тела пациента.

Конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и ФВЛЖ рассчитывалась суммационным методом на основании полуавтоматического оконтуривания полости в систолу и диастолу на каждом из срезов кино-МРТ по короткой оси ЛЖ с помощью программного обеспечения Philips Intellispace Portal (Нидерланды). Объемы левого и правого предсердий определялись методом «площадь-длина» на изображениях двухкамерной и четырехкамерной проекции по длинной оси ЛЖ.

Проведено определение фиброза миокарда с применением 5-балльной шкалы визуальной оценки. В каждом сегменте ЛЖ оценивался фиброз визуально по 5-балльной шкале. При объеме фиброза от 0–20% присваивался 1 балл, 20–40% – 2 балла, 40–60% – 3 балла, 60–80% – 4 балла, 80–100% – 5 баллов. По каждому пациенту вычислялся суммарный балл фиброза по 17 сегментам миокарда ЛЖ.

Кроме того, проводился количественный анализ объема фиброза миокарда по данным изображений с отсроченным контрастированием. Оптимальная проекция для оценки фиброза (короткая ось, двухкамерное или четырехкамерное сечение по длинной оси) выбиралась для каждого пациента исходя их локализации фиброза. Объем фиброза рассчитывался как сумма площадей контрастирующегося миокарда на всех срезах одной проекции через весь объем ЛЖ, умноженная на толщину среза и межсрезовый промежуток.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные па-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика включенных пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of included patients

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [49,0–65,0]
Мужчина/женщина, абс. (%)	19 (19)/3 (3)
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)	II ФК – 45,4 (45,4) III ФК – 54,6 (54,6)
Длительность ХСН, мес	24 [12–36]
Длительность ФП, мес	32 [12–48]
ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии, %	31 [28–37]
Постоянная форма ФП, абс. (%)	72,8 (72,8)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	27,2 (27,2)
СД 2-го типа, абс. (%)	8 (8)

Таблица 2. Частота назначения и дозы лекарственных препаратов до начала исследования

Table 2. Frequency of prescription and dosage of drugs prior to the study

Препарат	Процент назначения	Доза, мг
Валсартан+сакубитрил/периндоприл/эналаприл	86,3/4,5/9	200±100/4/15
Бисопролол/метопролол/соталол	86,3/4,5/4,5/4,5	5±2,5/25/80
Эплеренон/спиронолактон	28,8/72,2	50±12,5/50±12,5
Фуросемид/торасемид	54,6/45,4	40±20/10±5
Ривароксабан/дабигатран/апиксабан	59/13,6/27,2	20/300/10
Дигоксин	27,2	0,1875

раметры, приводимые в таблице, представлены в виде M (sd) и Me [Lq ; Uq], где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Lq ; Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования наблюдались в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Клинико-демографическая характеристика включенных пациентов представлена в **табл. 1**. Медиана возраста пациентов ($n=22$) составила 60 [49,0–65,0] лет, мужчин – 86,4%, женщин – 13,6%. II ФК ХСН зарегистрирован у 45,4% пациентов, III ФК – у 54,6%, пациентов с пароксизмальной формой ФП – 27,2%, с постоянной формой ФП – 72,8%.

Медикаментозная терапия на момент включения в исследование представлена в **табл. 2**.

Большое число пациентов исходно получали АРНИ. Все пациенты получали α -адреноблокаторы и АМКР. Принимая во внимание имеющиеся нарушения ритма сердца, всем пациентам назначили антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. В качестве диуретической терапии назначены фуросемид и торасемид.

Назначение дапаглифлозина после комплексного обследования пациентов и проведения МРТ сердца с контрастированием проводилось в стандартной дозировке 10 мг/сут.

В течение наблюдения не зафиксировано летальных исходов. У 3 пациентов зарегистрировано ухудшение течения ХСН, потребовавшее коррекции доз диуретиков, и отмечена 1 госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

По результатам наблюдения через 6 мес отмечается увеличение числа пациентов, отнесенных к II ФК, с 45,5 до 59% и снижение числа пациентов с III ФК с 54,5 до 41%. На фоне применения дапаглифлозина статистически значимо улучшились показатели толерантности к физической нагрузке и качества жизни (табл. 3).

Динамика ремоделирования и сократимости миокарда у пациентов с ХСН по данным МРТ сердца с контрастированием представлена в табл. 4.

При анализе результатов МРТ сердца через 6 мес на фоне терапии дапаглифлозином отмечена четкая тенденция к снижению линейных и объемных параметров сердца и статистически значимое увеличение ФВЛЖ.

Пример динамики объемных показателей и сократимости по данным МРТ представлен на рис. 1.

При оценке по 5-балльной шкале оценивалось наличие фиброза по данным МРТ сердца с контрастированием до и после терапии дапаглифлозином, по данным которой не отмечается прогрессирование фиброза (рис. 2).

При расчете показателя количественной оценки фиброза миокарда через 6 мес наблюдалось меньшее по сравнению с исходным значение объема фиброза миокарда. Изменения не являлись статистически значимыми (табл. 5).

Обсуждение

Процесс ремоделирования миокарда является центральным звеном в патофизиологии прогрессирования ХСН и важнейшим фактором развития нарушений ритма и проводимости сердца, в частности ФП. Современная медикаментозная терапия – основной метод лечения пациентов с ХСН, под воздействием которого размеры и объемы камер сердца могут сокращаться. В ходе крупного международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DAPA-HF показано, что иНГЛТ-2 дапаглифлозин снижает комбинированный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ [15].

В нашей работе на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6 мес произошло улучшение клинического течения ХСН, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов с ХСН и ФП. Аналогичные результаты зарегистрированы в исследовании DAPA-HF [15].

В проведенном нами исследовании применение дапаглифлозина в течение 6 мес оказало значительное влияние на процессы ремоделирования и сократимость миокарда в динамике. По результатам анализа данных МРТ с контрастированием отмечается значимое улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ и тенденция к снижению линейных и объемных показателей камер сердца. В ретроспективном анализе 104 пациентов с рефрактерной ХСН со сниженной ФВЛЖ – ADD DAPA [16] при применении дапаглифлозина в дополнение к терапии АРНИ через 6 мес продемонстрировано улучшение клинического состояния и значительное увеличение средней ФВЛЖ с 29 ± 4 до $38 \pm 5\%$ $9,00 \pm 0,62$ ($p < 0,001$) по данным эхокардиографии. Параметры размеров и объемов камер не оценивались.

В другом исследовании, проведенном в Китае, изучено влияние дапаглифлозина на объем и сократительную спо-

Таблица 3. Динамика толерантности к нагрузке и качества жизни пациентов в ходе наблюдения

Table 3. Dynamics of patient load tolerance and quality of life during observation

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Тест 6-минутной ходьбы, м	295 [250–338]	370 [308–400]	0,045
Миннесотский опросник качества жизни, баллы	44 [35–40]	30 [28–32]	0,005

Таблица 4. Показатели ремоделирования сердца по данным МРТ в ходе исследования

Table 4. Cardiac remodeling according to MRI data

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ФВЛЖ, %	27 [23–32]	32 [26,5–36,5]	0,04
КДР, мм	70,5 [64–73,4]	67 [60,5–70]	0,06
КСР, мм	56,5 [52–59]	54 [48–58]	0,05
КДО, мл	239 [202–280]	220 [188–235]	0,06
КСО, мл	180 [143–191]	150 [125–174]	0,05
ЛП, мм	49 [44–53]	43 [42–51,5]	0,05

Примечание. Здесь и далее на рис. 1: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер.

Таблица 5. Расчетные показатели количественной оценки фиброза миокарда

Table 5. Fibroid heart quantification estimates

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Объем фиброза, см ²	2,01 [0,65–2,66]	1,60 [0,60–2,53]	0,6
5-балльная шкала	2	2	–

собность ЛЖ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с СД 2-го типа после чрескожного коронарного вмешательства [17]. Через 12 мес в группе дапаглифлозина зарегистрированы значимо меньшие КСО и КДО ЛЖ по сравнению с группой контроля, а также большее увеличение ФВЛЖ. Стоит отметить что ХСН не являлась критерием включения в данное исследование.

В целом, несмотря на большое количество работ, посвященных терапии иНГЛТ-2 у различных групп пациентов, имеются лишь единичные данные о влиянии этих препаратов на процессы ремоделирования у пациентов с ХСН, а у пациентов с сочетанием ХСН и ФП такие работы не проводились.

У пациентов с ХСН и ФП важное значение имеет прогрессирование фиброза миокарда. В настоящее время опубликованы данные нескольких исследований, касающихся влияния иНГЛТ-2 на процессы в миокарде. Описан механизм действия дапаглифлозина на миокардиальный фиброз путем опосредованной поляризации миокардиальных макрофагов через сигнальный путь активации STAT3, который является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и фактора роста [18]. В экспериментальных исследованиях показаны положительные эффекты дапаглифлозина по снижению миокардиального фиброза посредством подавления эндотелиально-мезенхимального перехода и активации фибробластов у крыс с СД [19]. Кроме того, обнаружено, что эмпаглифлозин

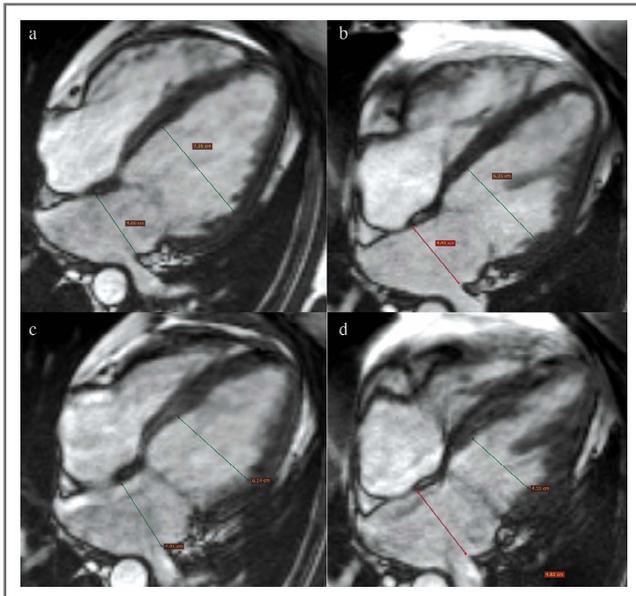


Рис. 1. МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP). Четырехкамерное сечение. Диастола (a, b), систола (c, d). Изображения до лечения (a, c) и после лечения (b, d).

Исследование МРТ показало, уменьшение размеров полости ЛЖ как в диастолу (КДР ЛЖ уменьшился с 7,3 до 6,3 см), так и в систолу (КСР снизился с 6,1 до 4,5 см), в результате снижения ФВ ЛЖ отмечалось с 34 до 43%. При этом полость ЛП достоверно не изменилась.

Fig. 1. Cardiac MRI, Cine MRI (pulse sequence True FISP). Four-chamber section. Diastole (a, b), systole (c, d). Images before treatment (a, c) and after treatment (b, d).

уменьшает фиброз и ослабляет окислительный стресс у мышей с диабетом [20].

Механизмом возможного положительного влияния иНГЛТ-2 на развитие и прогрессирование ФП является их участие в процессах ремоделирования и фиброобразования миокарда у пациентов с ХСН.

По результатам проведенной в нашей работе визуальной оценки фиброза ЛЖ, который оценивался по 5-балльной шкале, в течение наблюдения не отмечается прогрессирования фиброза. Количественная оценка очагового фиброза миокарда показала отсутствие значимой динамики, что свидетельствует о замедлении процессов фиброобразования на фоне применения дапаглифлозина. Подобные результаты по влиянию на миокардиальный фиброз продемонстрированы в недавнем метаанализе 6 исследований, в котором эмпаглифлозин оказал положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, уменьшая диффузный фиброз миокарда [21].

Заключение

МРТ считается наиболее точным методом оценки параметров ремоделирования сердца. С помощью данного метода показано, что у пациентов с ХСН и ФП терапия дапаглифлозином оказывает положительное влияние на процессы обратного ремоделирования за счет снижения размеров как ЛЖ, так и ЛП, а также способствует улучшению сократительной функции ЛЖ. Учитывая рост заболеваемости ХСН и ФП во всем мире, необходимо дальнейшее изучение влияния иНГЛТ-2 в составе оптимальной медикаментозной терапии у этой группы пациентов в крупных исследованиях.

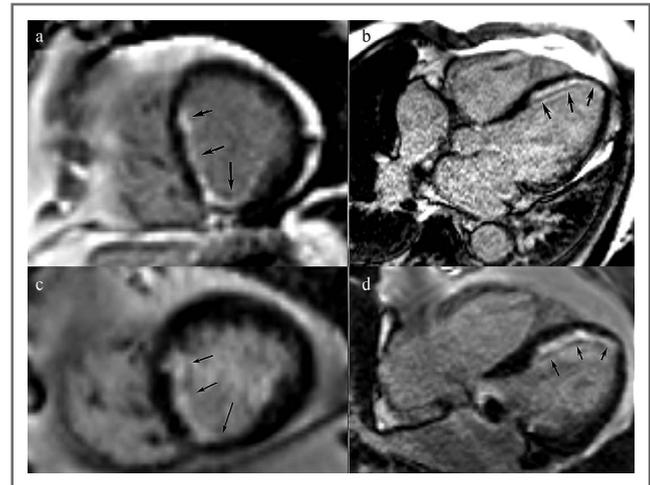


Рис. 2. МРТ сердца с отсроченным контрастированием после введения гадолиний-содержащего препарата (импульсная последовательность PSIR). Сечение по короткой оси ЛЖ (a, c) и четырехкамерная проекция (b, d). Стрелками обозначен постинфарктный рубец. Изображения до лечения (a, b) и после лечения (c, d). МРТ показало отсутствие динамики размеров и конфигурации зоны фиброза миокарда при сравнении снимков до и после лечения.

Fig. 2. Cardiac MRI with delayed contrast after introduction of gadolinium containing drug (pulse sequence PSIR). A section on the short axis of the left ventricle (a, c) and a four-chamber projection (b, d). The arrows mark the postinfarction cicatricial changes. Images before treatment (a, b) and after treatment (c, d).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АМКР – антагонисты рецепторов минералокортикоидов
 АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина
 иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа
 КДО – конечно-диастолический объем
 КСО – конечно-систолический объем
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография
 СД – сахарный диабет
 СН – сердечная недостаточность
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131. DOI:10.1002/ehf.2333
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
- Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):632-9.
- Weber C, Hung J, Hickling S, et al. Incidence, predictors and mortality risk of new heart failure in patients hospitalised with atrial fibrillation. *Heart.* 2021;107(16):1320-6. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318648
- Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):313-20. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165
- Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):676-83. DOI:10.1093/eurjhf/hfp085
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
- Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Maddox TM, Januzzi JL, Larry A, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392-406. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.011
- Tripodkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1307-20. DOI:10.1002/ehf.645
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:549-74.
- Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):150-6. DOI:10.1016/j.jcmg.2010.11.015
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
- Jariwala P, Jadhav K, Punjani A, et al. ADDition of DAPAgliflozin, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor to Angiotensin Receptor Blocker-Nepriylsin Inhibitors Non-Responders in Patient with Refractory Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (ADD DAPA trial). *Indian Heart J.* 2021;73(5):605-11. DOI:10.1016/j.ihj.2021.07.005
- Xue L, Yuan X, Zhang S, Zhao X. Investigating the Effects of Dapagliflozin on Cardiac Function, Inflammatory Response, and Cardiovascular Outcome in Patients with STEMI Complicated with T2DM after PCI. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:9388562. DOI:10.1155/2021/9388562
- Wang H, Ding L, Tian L, et al. Empagliflozin reduces diffuse myocardial fibrosis by extracellular volume mapping: A meta-analysis of clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917761. DOI:10.3389/fendo.2022.917761
- Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
- Tian J, Zhang M, Suo M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med.* 2021;25(16):7642-59. DOI:10.1111/jcmm.16601
- Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):15. DOI:10.1186/s12933-019-0816-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, С.Н. Терешенко^{2,3}, И.В. Жиров^{2,3}, А.С. Саласюк^{✉1}, И.Н. Барыкина¹, В.О. Лутова¹, Е.А. Попова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем спектре фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ методом моделирования. Расчет затрат проводился в математической модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и характеристик популяции пациентов.

Результаты. Применение дапаглифлозина в качестве обязательного компонента в составе стандартной терапии в сравнении с только стандартной терапией пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ позволит получить 0,209 дополнительных лет жизни у каждого пациента на горизонте 10 лет. При этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни с препаратом дапаглифлозин составит 665 715 руб. на пациента, что не превышает порог готовности платить 2 235 202 руб.

Заключение. Интенсификация терапии ХСН препаратом дапаглифлозин является клинико-экономически целесообразной. Применение дапаглифлозина в когорте численностью 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 146 случаев госпитализаций и 39 неотложных обращений по причине сердечной недостаточности, а также предотвратить 32 смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дапаглифлозин, фракция выброса левого желудочка, анализ «затраты-эффективность», фармакоэкономическое моделирование

Для цитирования: Недогода С.В., Терешенко С.Н., Жиров И.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью во всем спектре фракции выброса левого желудочка в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2023;95(9):782–788.

DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202369

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Sergey N. Tereshchenko^{2,3}, Igor V. Zhironov^{2,3}, Alla S. Salasyuk^{✉1}, Irina N. Barykina¹, Viktoria O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To estimate the cost-effectiveness of dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure (HF) in Russian Federation. **Materials and methods.** Cost-effectiveness model was developed for estimate the use of dapagliflozin as part of standard therapy in patients with HF regardless of ejection fraction is unknown. The calculation of costs was carried out in a mathematical model adapted to the conditions of Russian healthcare system by using Russian costs inputs and patient population characteristics.

Results. In the model, dapagliflozin therapy yielded a mean of 0.209 additional life-years compared with standard of care in 10 years horizon. The incremental cost of 1 additional life-year was 665,715 RUB, which does not exceed the threshold of willingness to pay 2,235,202 RUB.

Conclusion. Thus, the intensification of chronic HF therapy with dapagliflozin is cost effective. The use of dapagliflozin in a cohort of 1000 target patients over 10 years will avoid 146 hospitalizations and 39 emergency visits due to HF, as well as prevent 32 deaths from cardiovascular diseases.

Keywords: chronic heart failure, dapagliflozin, ejection fraction, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomic modeling

For citation: Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhironov IV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. A clinical and economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with chronic heart failure in the entire spectrum of left ventricular ejection fraction in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):782–788. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202369

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед наук, проф. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

✉ Alla S. Salasyuk. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин госпитализации и смертности в Российской Федерации [1, 2]. Распространенность ХСН в различных регионах РФ варьирует в пределах 7–10% [1, 2]. ХСН связана со снижением качества жизни, высокой частотой госпитализаций и смертности, значительными финансовыми расходами. Так, согласно результатам исследования О.М. Драпкиной и соавт. (2021 г.) общее число пациентов с ХСН, обращающихся за медицинской помощью, может составлять 7,1 млн человек, а годовой экономический ущерб по причине ХСН – 81,86 млрд руб. [3].

Систематический обзор исследований стоимости болезни ХСН А. Shafie и соавт. (2018 г.) показал, что стоимость госпитализации является основным фактором общей стоимости медицинского обслуживания пациента с ХСН и составляет от 44 до 96% всех прямых затрат [4]. В период с 2012 по 2030 г. ожидается увеличение затрат на 127% [5]. В отечественном исследовании бремени ХСН стоимость стационарного лечения составляла 45,5% от всех прямых затрат, что в среднем соответствует мировым данным [6].

Согласно клиническим рекомендациям по ХСН выделяют три основных фенотипа заболевания по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), с промежуточной ФВ ЛЖ и сохранной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) [7].

До недавнего времени эффективные опции терапии, доказавшие способность снижать риск госпитализации и смерти у пациентов с ХСН, являлись доступными только для популяции пациентов с ХСНнФВ. Однако в обновленных рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологов 2022 г. указано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа могут быть показаны для терапии пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) вне зависимости от ФВ ЛЖ [8].

Заранее запланированный объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER (с использованием данных об исходах отдельных пациентов, patient-level pooled meta-analysis) проведен для оценки ключевых конечных точек

двух исследований, которые требовали дополнительной статистической мощности для выявления различий в эффективности лечения, а также оценки эффективности дапаглифлозина во всем диапазоне ФВ ЛЖ. Анализ показал, что дапаглифлозин ассоциировался со статистически значимым снижением риска сердечно-сосудистой (СС) смерти (отношение рисков – ОР 0,86, 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,97; $p=0,01$), смерти от любых причин (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99; $p=0,03$), общего числа госпитализаций (первичных и повторных) по причине СН (отношение частот 0,71, 95% ДИ 0,65–0,78; $p<0,001$), а также численно меньшим наступлением числа событий комбинированной конечной точки, включающей СС-смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (ОР 0,90, 95% ДИ 0,81–1,00; $p=0,045$) [9].

Ранее нашим коллективом исследователей выполнена клиничко-экономическая оценка применения дапаглифлозина для терапии пациентов с ХСНнФВ [10]. Появление данных о клинической эффективности дапаглифлозина для лечения пациентов с ХСН всего спектра ФВ ЛЖ обусловило **цель настоящего исследования** – выполнение клиничко-экономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ методом анализа «затраты-эффективность (полезность)».

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования проведена адаптация аналитической модели принятия решений в MS Excel, разработанной на основании данных клинических исследований DAPA-HF и DELIVER, позволяющей провести анализ «затраты-эффективность (полезность)» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией для лечения ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ.

При проведении клиничко-экономического анализа руководствовались Методическими рекомендациями по проведению сравнительной клиничко-экономической оценки лекарственного препарата (утверждены приказом ФГБУ ЦЭККМП от 29 декабря 2018 г. №242-од).

Информация об авторах / Information about the authors

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

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

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Sergey V. Nedogoda. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Irina N. Barykina. ORCID: 0000-0002-7061-6164

Viktoria O. Lutova. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Таблица 1. Характеристики пациентов, используемые в модели**Table 1. Patient characteristics used in the model**

Параметр	Среднее значение
Возраст, лет	69,4
Доля пациентов мужского пола	0,650
ИМТ, кг/м ²	29,12
Доля пациентов европеоидной расы	1,0
Доля пациентов KCCQ-TSS Q1: 0–<57	0,249
Доля пациентов KCCQ-TSS Q2: 57–<75	0,243
Доля пациентов KCCQ-TSS Q3: 75–<90	0,263
Доля пациентов KCCQ-TSS Q4: 90–100	0,244
Доля пациентов ФК по NYHA III/IV	0,28
ФВ ЛЖ, %	44,2
NT-proBNP, пг/мл	1900,9
Креатинин, мкмоль/л	103,3
САД, мм рт. ст.	125,5
ЧСС, уд/мин	71,5
Доля пациентов с СД 2-го типа	0,435
Доля пациентов с ФП	0,343
Доля пациентов с госпитализацией по поводу ХСН >6 мес назад	0,245
Доля пациентов с госпитализацией по поводу ХСН ≤6 мес назад	0,190
Доля пациентов с длительностью ХСН >2 лет	0,566
Доля пациентов с ИМ в анамнезе	0,339

Примечания. Q – квартиль, ИМТ – индекс массы тела, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид, САД – систолическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений.

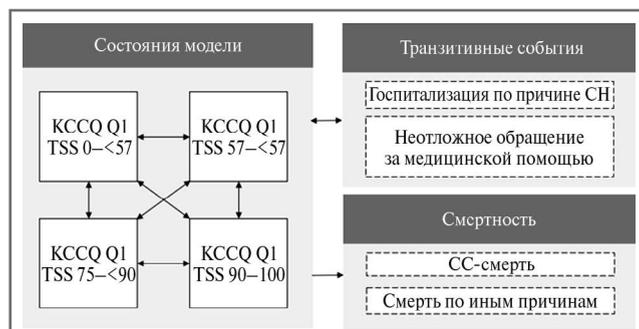
Оценку клинко-экономической эффективности дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ проводили с позиции бюджета здравоохранения, учитывая только прямые медицинские затраты.

Дапаглифлозин согласно инструкции по медицинскому применению показан для лечения симптоматической ХСН у взрослых пациентов¹.

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели заложены характеристики пациентов объединенного анализа DAPA-HF и DELIVER. Исходя из того, что при проверке гетерогенности исследований с помощью Q и I² статистик получены незначительные сведения в пользу ее подтверждения, являлось допустимым выполнять моделирование течения ХСН на основании объединенных данных [9].

Допускалась сопоставимость характеристик пациентов целевой популяции настоящего клинко-экономического анализа и клинических исследований, данные которых использованы для моделирования. Характеристики пациентов, использовавшиеся при моделировании, приведены в табл. 1.

Течение ХСН моделировалось в когортной марковской модели с длиной цикла 1 мес. В модели пациент может (рис. 1):

**Рис. 1. Структура модели течения ХСН.****Fig. 1. Model structure of the pattern of chronic heart failure.**

- находиться в одном из 4 состояний (Q1–Q4) в соответствии с оценкой Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ TSS);
- переходить в транзитивные (преходящие) состояния «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН»;
- переходить в адсорбирующие состояния «СС-смерть» и «смерть по иным причинам».

Вероятности переходов между состояниями в модели (квартили KCCQ TSS) получены в результате анализа данных исследований DAPA-HF и DELIVER. Принималась мультиномиальная вероятность переходов, допускалось, что априорное состояние описывается распределением Дирихле, и использовалось семплирование по Гиббсу для получения апостериорного распределения. В модели учитывалось различие скорости течения ХСН в первые 4 мес и последующий период после начала наблюдения в исследовании [11].

На основании обобщенных линейных уравнений моделировалось наступление транзитивных состояний «госпитализация по причине СН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН».

Моделирование смертности (по всем причинам и по причине СС-заболеваний) выполнялось с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовалось обобщенное гамма-распределение, которое показало наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости на основе алгоритма выбора переменных с целью минимизации информационного критерия Акаике (AIC) в соответствии с рекомендациями NICE DSU TSD14 [12].

При адаптации модели использованы таблицы дожития в РФ, из которых исключена смертность по СС-причинам.

В модель заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет. Дисконтирование затрат и полезности составляло 3% в год.

В результате моделирования получены значения следующих величин:

- годы жизни (life years – LYGs);
- годы жизни, скорректированные по качеству (quality adjusted life years – QALYs);
- прямые медицинские затраты и их структура;
- инкрементальное значение «затраты-эффективность (полезность)» – дополнительные затраты на одну добавленную единицу эффективности;
- отдельные исходы (госпитализация по причине СН, неотложное обращение за медицинской помощью по причине СН, СС-смерть, смерть по всем причинам);

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапаглифлозин (Форсига). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a. Ссылка активна на 18.07.2023.

- длительность нахождения в состояниях Q1–Q4 KCCCQ TSS. В модели учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:
- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХСН (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Анализ затрат

Для определения структуры стандартной лекарственной терапии ХСН использовали Приказ Минздрава России от 20.04.2022 №272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» [13]. Стоимость лекарственных препаратов определялась на основании анализа государственных закупок за 2022 г. с расчетом медианной стоимости 1 мг каждого лекарственного препарата (международного непатентованного наименования), включенного в стандарт терапии ХСН. Расчет итоговой стоимости терапии ХСН в год производили с использованием средних курсовых доз, при этом учитывалось доленое распределение по различным классам терапии по данным промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с ХСН в РФ (ПРИОРИТЕТ-ХСН) [14]. Стоимость терапии рассчитывалась исходя из гипотезы о 100% комплаентности пациентов в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. Стоимость одного года стандартной лекарственной терапии ХСН составила 26 698,06 руб., стоимость терапии дапаглифлозином – 32 292,27 руб.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание помощи при терапии НЯ использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ), и средние нормативы финансовых затрат (НФЗ) на единицу объема медицинской помощи [15]:

- круглосуточный стационар – 41 858,10 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,65 – 27 207,77 руб.);
- дневной стационар – 25 780,50 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,6 – 15 486,30 руб.)

Допускалось, что случаи госпитализаций в круглосуточный и дневной стационар распределены между собой равномерно.

Расчет средней стоимости законченного случая госпитализации осуществлялся по следующим формулам:

$$C_{\text{КС}} = 27\,207,77 \text{ руб.} \times K3_{\text{КС}} \text{ (1),}$$

$$C_{\text{ДС}} = 15\,486,30 \text{ руб.} \times K3_{\text{ДС}} \text{ (2),}$$

где $C_{\text{КС}}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования;

$C_{\text{ДС}}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования;

$K3_{\text{КС}}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

$K3_{\text{ДС}}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай в условиях дневных стационаров.

Результаты расчетов затрат на 1 случай оказания медицинской помощи представлены в табл. 2.

Стоимость ежегодного диспансерного наблюдения больных с ХСН рассчитывалась на основании НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания – 1727,10 руб. [15] с учетом рекомендуемой частоты визи-

Таблица 2. Стоимость 1 законченного случая оказания медицинской помощи

Table 2. Cost of 1 completed medical care case

Событие	Затраты, руб.
Дегидратация	28 614,17
Острое повреждение почек	34 957,08
Инфекция мочевыводящих путей	26 322,92
Перелом	41 122,79
Ампутация	33 640,15
Смерть ¹	3288,90
Госпитализация по поводу ХСН	31 972,33
Срочное амбулаторное обращение по поводу ХСН ²	1727,10

¹НФЗ скорой медицинской помощи, ²НФЗ амбулаторного обращения по поводу заболевания.

тов. Пациенты со стабильной ХСН I–II функционального класса (ФК) наблюдаются врачом-терапевтом или врачом общей практики с интервалом 1 раз в 6 мес (2 раза в год), а также им проводится 1 плановая консультация врача-кардиолога. Пациенты с тяжелой ХСН III–IV ФК наблюдаются врачом-терапевтом или врачом общей практики с интервалом 1 раз в 3 мес (4 раза в год), а также им проводятся 2 плановые консультации врача-кардиолога [16].

Анализ «затраты-эффективность (полезность)»

Поскольку при проведении анализа эффективности выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, при проведении фармакоэкономического анализа применен анализ «затраты-эффективность (полезность)» при сравнении дапаглифлозина и стандартной терапии. В качестве критериев эффективности использованы годы жизни без поправки на качество (LYGs) и с поправкой (QALYs).

При условии, что более эффективная стратегия, дапаглифлозин в составе стандартной терапии, требует больших затрат, чем стандартная терапия, определяли инкрементальный показатель «затраты-эффективность (полезность)» (ICER) по формуле:

$$\text{ICER} = (\text{Cost 1} - \text{Cost 2}) / (\text{Ef 1} - \text{Ef 2}) \text{ (3),}$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность (полезность)»;

Ef 1 – эффективность исследуемой медицинской технологии;

Ef 2 – эффективность референтной медицинской технологии;

Cost 1, Cost 2 – затраты на использование исследуемой и референтной медицинских технологий соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, а именно дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный двунаправленный многокомпонентный анализ чувствительности. В качестве изменяющихся параметров

Таблица 3. Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность (полезность)», горизонт моделирования 10 лет
Table 3. Results of cost analysis and cost-effectiveness (utility) analysis, 10-year modeling horizon

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Стандартная терапия ХСН	Разница
LYGs	6,139	5,930	0,209
QALYs	4,113	3,929	0,184
Прямые затраты, руб., из них:	346 170	207 118	139 052
порог готовности платить		2 235 202	
инкрементальная стоимость 1 LYG		665 715	
инкрементальная стоимость 1 QALY		755 857	

Таблица 4. Результаты моделирования, количество событий в когорте численностью 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

Table 4. Simulation results, number of events in 1,000 patients, 10-year modeling horizon

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХСН	Стандартная терапия ХСН	Разница
Госпитализации по причине СН	581	726	-146
Неотложные обращения за медицинской помощью по причине СН	166	205	-39
СС-смерть	359	391	-32
Смерть по всем причинам	697	719	-22



Рис. 2. Диаграмма торнадо.

Примечание. ICER (QALY) – инкрементальная стоимость одного QALY.

Fig. 2. Tornado diagram.

выступали стоимость стандартной терапии, стоимость дапаглифлозина, стоимость событий и НЯ. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности, равный 20%.

Результаты

В результате моделирования установлено, что применение дапаглифлозина в качестве обязательного компонента в составе стандартной терапии ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ в сравнении с только стандартной терапией позволит дополнительно получить 0,209 LYGs и 0,184 QALYs на 1 пациента за 10 лет. При этом увеличение затрат составит 139 052 руб. Инкрементальная стоимость одного добавлен-

ного года жизни без поправки на качество (LYG) составила 665 715 руб., с поправкой на качество (QALY) – 755 857 руб.

В качестве референтного значения для оценки клинико-экономической обоснованности использовался порог готовности платить, рассчитанный Т.С. Тепцовой и соавт. (2020 г.) [17], который составил 2 235 202 руб.

Таким образом, полученные значения инкрементальной стоимости 1 LYG и 1 QALY не превышают значение порога готовности платить, что говорит о клинико-экономической эффективности стратегии назначения дапаглифлозина в составе стандартной терапии пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ (табл. 3).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 146 случаев госпитализаций и 39 неотложных обращений по причине СН, а также предотвратить 32 СС-смерти (табл. 4).

Анализ чувствительности

По результатам анализа чувствительности установлено, что наибольшее влияние на результаты оказывает стоимость дапаглифлозина и стандартной терапии ХСН. При этом значения ICER, полученные в анализе чувствительности, не превышали порог готовности платить (рис. 2).

Обсуждение

Клинико-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина при ХСНнФВ в условиях здравоохранения РФ показана в нескольких опубликованных фармакоэкономических исследованиях [10, 18]. Однако в настоящее время не проанализирована клинико-экономическая целесообразность применения дапаглифлозина у пациентов с ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ и ХСНсФВ в РФ. Данное исследование, рассматривая целевую группу пациентов с ХСН всего спектра ФВ ЛЖ, восполняет данный пробел.

Экономическая целесообразность применения дапаглифлозина как у пациентов с ХСНнФВ [19–22], так и у пациентов с ХСНсФВ [23, 24] доказана в целом ряде стран. Систематический обзор клинико-экономических исследований, проведенных в восьми развитых странах (Австрия, США, Корея, Япония, Сингапур, Испания, Германия и Великобритания) и трех развивающихся странах (Филиппины, Таиланд и Китай), показал, что за исключением Филиппин остальные страны сочли дапаглифлозин экономически обоснованным для применения у пациентов с ХСН [22].

Заключение

В настоящем исследовании показано, что добавление дапаглифлозина позволит дополнительно получить 0,209 LYGs и 0,184 QALYs на 1 пациента при горизонте моделирования 10 лет. Применение дапаглифлозина ассоциировано с увеличением затрат на 139 052 руб., при этом инкрементальная стоимость 1 добавленного года жизни с дапаглифлозином составит 665 715 руб. на пациента, 1 года жизни с поправкой на качество – 755 857 руб., что не превышает порог готовности платить и подтверждает экономическую целесообразность применения дапаглифлозина.

Таким образом, интенсификация терапии ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ препаратом дапаглифлозин является, с одной стороны, клинически обоснованной, а именно приводит к увеличению продолжительности жизни, снижению частоты смертей от СС и любых причин, количества госпитализаций по причине СН, с другой стороны – экономически целесообразной.

Ограничения исследования

Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений. Во-первых, данные для создания модели

получены на основе данных объединенной популяции пациентов в исследованиях DAPA-HF и DELIVER. Таким образом, модель отражает течение заболевания у усредненной когорты пациентов с ХСН во всем спектре ФВ ЛЖ. Следует признать, что это может ограничить анализ, поскольку течение ХСН может варьировать в зависимости от тех или иных характеристик популяции пациентов, например клинических: возраст, наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, ФВ ЛЖ и прочих факторов. Также в рамках исследования сделано допущение о сопоставимости характеристик целевой группы пациентов в анализе и соответствующих клинических испытаниях.

Во-вторых, учет затрат в данной работе производился исключительно с позиции бюджета системы здравоохранения. В структуру затрат не включались прямые немедицинские затраты и косвенные затраты. Для расчета стоимости медицинских услуг мы опирались на ряд допущений, позволяющий получить наиболее консервативную оценку затрат, в том числе не учитывалась стоимость ведения коморбидных состояний. Кроме того, затраты, ассоциированные со смертельным исходом, включали в себя только стоимость вызова скорой медицинской помощи, что не отражает реальный уровень экономических потерь.

В-третьих, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения осложнений ХСН включала только госпитализации по причине СН и НЯ. При этом спектр медицинских осложнений, ассоциированных с ХСН, значительно шире. Однако в связи с отсутствием необходимых данных не представлялось возможным моделирование с необходимым уровнем достоверности результатов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АСТРА-ЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca Pharmaceutical Company (Russian Federation). During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
КЗ – коэффициент затратно-эффективности
КСГ – клинико-статистическая группа
НФЗ – нормативы финансовых затрат
НЯ – нежелательное явление
ОР – отношение рисков
СН – сердечная недостаточность
СС – сердечно-сосудистый
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – сниженная фракция выброса левого желудочка
ХСНсФВ – сохранная фракция выброса левого желудочка
KCCQ TSS – Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией
LYGs – годы жизни без поправки на качество
QALYs (quality adjusted life years) – годы жизни, скорректированные по качеству

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58.
3. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490 [Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490
4. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23:131-45. DOI:10.1007/s10741-017-9661-0
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
6. Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Архипов М.В., и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4759 [Nedogoda SV, Lopatin YuM, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4759 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4759
7. КР 156/1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020 г. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Ссылка активна на 10.08.2023 [KR 156/1. Chronic heart failure. Clinical recommendations. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
9. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022;28:1956-64. DOI:10.1038/s41591-022-01971-4
10. Недогода С.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$ II-IV функционального класса NYHA в Российской Федерации. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 [Nedogoda SV, Tereshchenko SN, Zhiron IV, et al. Pharmaco-economic analysis of the use of dapagliflozin in patients with NYHA class II-IV chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):45-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200349
11. National Institute of Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (TA679). 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679>. Accessed: 28.05.2023.
12. Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, et al. NICE DSU Technical Support Document 21. Flexible Methods for Survival Analysis. 2020. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>. Accessed: 01.06.2023.
13. Приказ Минздрава России от 20.04.2022 №272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 20, 2022 No. 272n "On approval of the standard of medical care for adults with chronic heart failure (diagnosis, treatment and clinical observation)". Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
14. Трансляция симпозиума «Новости ХСН – новые исследования и новые перспективы» в рамках Российского национального конгресса кардиологов 2022». Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург). ХСН 2022: Реальная клиническая практика и наши ПРИОРИТЕТЫ. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Broadcast of the symposium "News of CHF – new research and new prospects" within the framework of the Russian National Congress of Cardiologists 2022." EV Shlyakhto (St. Petersburg). CHF 2022: Real clinical practice and our PRIORITIES. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=OTVMcvflg1Q>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
15. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. №2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>. Ссылка активна на 10.08.2023 [Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 No. 2497 "On the Program of State Guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025." Available at: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>. Accessed: 10.08.2023 (in Russian)].
16. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev V Yu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
17. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты-эффективность» для российской системы здравоохранения. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):367-76 [Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovskiy VV. Evaluation of the reference value of the incremental parameter "cost-effectiveness" for Russian healthcare system. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):367-76 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.071
18. Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя «Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» Государственной программы «Развитие здравоохранения» при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386 [Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhiron IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development". *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5386
19. Liao CT, Yang CT, Kuo FH, et al. Cost-effectiveness evaluation of add-on empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction from the healthcare system's perspective in the Asia-Pacific region. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:750381.
20. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926-35.
21. Nguyen BN, Mital S, Bugden S, Nguyen HV. Cost-effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2023;376:83-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.01.080
22. Wu M, Qin S, Wang L, et al. Economic evaluation of dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1190.
23. Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):419-28.
24. Sandhu AT, Cohen DJ. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction—Living on the Edge. *JAMA Cardiol*. 2023;8(5):415-6. DOI:10.1001/jamacardio.2023.0087



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2023

Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца

Ф.И. Орлов^{✉1}, А.А. Аншелес¹, С.Н. Насонова¹, М.А. Саидова¹, И.В. Жиров^{1,2}, Е.А. Степанова²,
М.Ю. Суворина³, А.А. Шошина¹, С.Н. Терешенко¹, В.Б. Сергиенко¹

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

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

³ФГБУН «Институт белка» РАН, Пушкино, Россия

Аннотация

В статье представлен клинический случай, описывающий трудности дифференциальной диагностики типов амилоидоза сердца и верификации диагноза AL-амилоидоза.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда, эхокардиография

Для цитирования: Орлов Ф.И., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Саидова М.А., Жиров И.В., Степанова Е.А., Суворина М.Ю., Шошина А.А., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. Терапевтический архив. 2023;95(9):789–795. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202376

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis. Case report

Filipp I. Orlov^{✉1}, Alexey A. Ansheles¹, Svetlana N. Nasonova¹, Marina A. Saidova¹, Igor V. Zhironov^{1,2},
Elena A. Stepanova², Mariya Yu. Suvorina³, Anastasia A. Shoshina¹, Sergey N. Tereshchenko¹, Vladimir B. Sergienko¹

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

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

³Institute of Protein Research, Pushchino, Russia

Abstract

The article presents a clinical case describing a complex differential diagnosis of cardiac amyloidosis types and verification of the diagnosis of AL-amyloidosis.

Keywords: cardiac amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, myocardial scintigraphy, echocardiography

For citation: Orlov FI, Ansheles AA, Nasonova SN, Saidova MA, Zhironov IV, Stepanova EA, Suvorina MYu, Shoshina AA, Tereshchenko SN, Sergienko VB. Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):789–795. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202376

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Орлов Филипп Игоревич – лаборант-исследователь отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(922)341-84-10; e-mail: feelorlove@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2866-7141

[✉]Filipp I. Orlov. E-mail: feelorlove@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2866-7141

Аншелес Алексей Аркадьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2675-3276

Alexey A. Ansheles. ORCID: 0000-0002-2675-3276

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3233-1862

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

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

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Степанова Елена Александровна – ассистент каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7760-5858

Elena A. Stepanova. ORCID: 0000-0001-7760-5858

Суворина Мария Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. биоинформатических и протеомных исследований ФГБУН «Институт белка». ORCID: 0000-0001-7058-4310

Mariya Yu. Suvorina. ORCID: 0000-0001-7058-4310

Амилоидоз – группа заболеваний, обусловленных отложением во внеклеточном пространстве патологического нерастворимого фибриллярного гликопротеида – амилоида. В настоящее время открыто 42 амилоидогенных белка [1], каждый из которых обладает различной степенью способности поражения органов-мишеней, что обуславливает значительные трудности в их диагностике. Тем не менее подавляющая часть всех диагнозов амилоидоза с поражением сердца приходится на AL- и TTR-формы [2].

Транстретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) можно разделить на наследственную (ATTRv) форму из-за мутации в молекуле транстретина и диккий тип (ATTRwt), в котором мутация не идентифицирована и отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров транстретина печенью. В обоих случаях происходит распад тетрамеров транстретина до мономеров, обладающих выраженной конформационной нестабильностью [3]. В последнее время для сдерживания прогрессирования данной формы существуют специфические болезнью-модифицирующие препараты, которые оказываются достаточно эффективными в случае назначения на ранних стадиях развития неврологических и кардиологических проявлений [4].

Тем не менее наиболее распространенной формой (около 68% всех случаев) является амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз). Средний возраст больных составляет 40–80 лет (доля заболевания лиц моложе 40 лет не превышает 1%), мужчины и женщины подвержены риску в одинаковой мере [1, 2]. В основе амилоидогенеза при данной форме лежит формирование аномального клона плазматических клеток костного мозга, которые в большом количестве синтезируют амилоидные легкие цепи иммуноглобулинов, чаще лямбда (λ)-, реже каппа (κ)-типов, откладывающиеся в виде нерастворимых амилоидных фибрилл в тканях органов-мишеней. Увеличение концентрации белка-предшественника (λ или κ) выше порогового значения или их токсичность могут автоматически приводить к началу фибриллогенеза [5]. Поражение сердца отмечается в 50–90% случаях и является одним из самых тяжелых клинических проявлений AL-амилоидоза. На субклеточном уровне первоначальным ответом на токсичность легких цепей является дисфункция лизосом с нарушением аутофагии, клеточной дисфункции, нарушением гомеостаза кальция и гибели клеток. Амилоидные фибриллы, обладая кардиотоксическим эффектом, связываются с поверхностью кардиомиоцитов и вызывают нарушение клеточной метаболической активности [6].

AL-амилоидоз – наиболее агрессивная форма системного амилоидоза, при этом клинические проявления амилоидного поражения миокарда зачастую неспецифичны и во многом пересекаются с другими заболеваниями сердца [7]. Как правило, AL-амилоидоз дебютирует про-

явлением сердечной недостаточности (СН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но без правильно подобранной терапии и при вовлечении в процесс других систем органов (почек, нервной системы) в течение короткого времени заболевание способно стремительно прогрессировать, являясь причиной высокого риска летальности [8]. К сожалению, к моменту постановки диагноза у больных уже отмечаются резкое снижение ФВ, бивентрикулярная (преимущественно правожелудочковая) СН, ортостатическая гипотензия, отеки нижних конечностей, асцит, кахексия. В связи с этим для снижения риска летального исхода крайне важной является ранняя диагностика по установленному алгоритму [9].

«Золотым стандартом» в диагностике и типировании амилоидоза являются инвазивные диагностические методики, которые применяются при сомнительных результатах лабораторной диагностики и сцинтиграфии [10]. Достоверный диагноз амилоидоза сердца устанавливается при гистологическом исследовании эндомикардиального биоптата [11]. Для типирования амилоидоза наиболее точными являются методы масс-спектрометрии и иммуноэлектронной микроскопии, в настоящий момент труднодоступные и дорогие. Более доступно иммуногистохимическое исследование, однако для его рутинного применения также существуют технические трудности. В реальной клинической практике упор делается на лабораторные и инструментальные диагностические методы, однако в случае получения сомнительных или ошибочных результатов своевременная диагностика и лечение пациента могут временно пойти в неверном направлении, что в случае AL-амилоидоза является критическим фактором для жизни пациента.

В качестве примера приводим описание клинического случая, наглядно отражающего сложный диагностический поиск на пути к верификации диагноза AL-амилоидоза, а также стремительное течение данного заболевания. Пациентка Л., 40 лет, в октябре 2020 г. впервые поступила в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 50 м), мышечную слабость верхних и нижних конечностей, онемение и чувство жжения языка, отеки нижних конечностей, увеличение окружности живота.

Из анамнеза известно, что в декабре 2018 г. после длительного пребывания на холоде пациентка начала отмечать снижение чувствительности пальцев рук, мышечную слабость верхних конечностей, боли в локтевых и коленных суставах, по поводу чего самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. В октябре 2019 г. впервые возникло кратковременное синкопальное состояние, которому предшествовало потемнение в глазах, приступ удушья, холодный пот. В ноябре 2019 г. пациентка отметила появление и постепенно нарастание

Информация об авторах / Information about the authors

Шошина Анастасия Александровна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9519-7373

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

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0487-6902

Anastasia A. Shoshina. ORCID: 0000-0002-9519-7373

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Vladimir B. Sergienko. ORCID: 0000-0002-0487-6902

отеков нижних конечностей, ввиду чего госпитализирована по месту жительства, где по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено: ФВ ЛЖ 57%, диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа, значительное повышение эхогенности миокарда, недостаточность митрального клапана (МК) 2-й степени, недостаточность аортального клапана 1-й степени, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 2-й степени, выраженная легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии – 51,7 мм рт. ст., симметричное небольшое количество жидкости в плевральных полостях, признаки асцита. По данным электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110 уд/мин, снижен вольтаж ЭКГ-кривой, замедление проведения по левой ножке пучка Гиса. Во время госпитализации получала терапию: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), β_1 -адреноблокатор (метопролол), антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), петлевой диуретик (фуросемид). Вынесен диагноз – «миокардит». На фоне терапии уменьшилась одышка, сохранялись отеки обеих нижних конечностей до голеностопных суставов. В январе 2020 г. амбулаторно проведена магнитно-резонансная томография сердца с внутривенным контрастированием, выявлены диффузные изменения структуры миокарда (как вероятные проявления амилоидоза сердца), снижение глобальной сократимости миокарда. С мая 2020 г. отмечала ухудшение состояния в виде нарастания одышки, отеков нижних конечностей. В августе 2020 г. при контрольном ЭхоКГ отмечается прогрессивное снижение ФВ ЛЖ до 40%. Выполнена биопсия прямой кишки для подтверждения амилоидного поражения. При гистологическом исследовании выявлено отложение амилоида. Проводилось типирование М-градиента сыворотки крови методом иммунофлуоресценции с панелью антител, при этом данных за парапротеинемию не выявлено. В октябре 2020 г. впервые поступила ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в связи с ухудшением состояния для диагностики и определения тактики лечения.

При поступлении состояние пациентки расценено как тяжелое. Кожные покровы синюшного оттенка, на передней грудной стенке – множественные геморрагии, периорбитальная пурпура, отеки нижних конечностей, отечность подкожной жировой клетчатки, молочных желез, набухшие вены шеи. Перкуторно – притупление легочного звука над нижними отделами легких справа, дыхание везикулярное с жестким оттенком, резко ослаблено в нижних отделах справа. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, систолический шум в точках аускультации митрального и трикуспидального клапанов, диастолический шум над легочной артерией, ритм галопа, ЧСС 92 уд/мин, гипотония (артериальное давление – 80/60 мм рт. ст. на обеих руках). Язык увеличен в размерах, отечен, по боковой поверхности – отпечатки зубов (макроглоссия). Живот при пальпации безболезненный, увеличен за счет асцита, не напряжен. Печень выступает на 5 см от края реберной дуги, при пальпации гладкая, безболезненная.

В анализах крови обращало внимание повышение уровня мозгового натрийуретического пептида до 2512,8 пг/мл ($N < 100$ пг/мл); гипокалиемия – калий 2,8 ммоль/л (N 3,5–5,3 ммоль/л); повышение общего билирубина до 29,6 мкмоль/л (N 1,7–20,5 мкмоль/л); лейкоцитоз до $15,2 \times 10^9$ /л (N 4,8–10,8 $\times 10^9$ /л). По результатам общего анализа мочи отмечены признаки нефротического синдрома – повышение белка мочи до 1,39 г/л (при норме лаборатор-



Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки 40 лет с AL-амилоидозом с преимущественным поражением сердца, λ -вариант.

Fig. 1. ECG of a 40-year-old patient with AL-amyloidosis with predominant heart failure, λ variant.

рии 0,00–0,15 г/л); лейкоцитурия до 45 лейкоцитов в 1 мкл (при норме лаборатории 0–28); эритроцитурия – эритроциты неизмененные – 202 в поле зрения. Других клинически значимых отклонений от нормы не выявлено.

На ЭКГ при поступлении зарегистрированы синусовый ритм с ЧСС 90 уд/мин, изменение предсердного компонента, передне-верхний полублок и нарушение внутрижелудочковой проводимости по передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки при поступлении признаков венозного застоя нет, отмечался умеренно выраженный диффузный пневмосклероз, в правой плевральной полости выпот с верхней границей на уровне III ребра, слева – следы выпота. При повторном исследовании спустя 7 дней: появились признаки венозного застоя в легких 1-й степени, количество выпота в правой плевральной полости после пункции, выполненной накануне, снизилось до уровня IV ребра, слева без динамики.

ЭхоКГ проводили на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid E 9 (GE) с использованием фазированного датчика M5Sc-D и матричного датчика 4V-D (трехмерный режим); размеры предсердий не увеличены, полость ЛЖ уменьшена в объеме (конечно-диастолический объем ЛЖ – 44 мл; конечно-систолический объем ЛЖ – 33 мл), утолщение межжелудочковой перегородки до 1,3–1,4 см, задней стенки ЛЖ – до 1,5 см, значительное диффузное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 24–26%), выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3-й степени. Уплотнение, ригидность створок МК с регургитацией 2-й степени, а также ТК с регургитацией 4-й степени, посткапиллярный тип легочной гипертензии (систолическое давление легочной артерии 34 мм рт. ст.; давление заклинивания легочных капилляров 29,7 мм рт. ст.). В полости перикарда визуализировалось небольшое количество свободной жидкости.

По результатам трансторакальной трехмерной ЭхоКГ: наличие гиперэхогенных включений (глубки амилоида) в области межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, передней стенки правого желудочка, первичной части межпредсердной перегородки, а также выраженная гиперэхогенность створок ТК и МК свидетельствуют об амилоидном поражении миокарда с вовлечением створок ТК и МК. По данным технологии Speckle-tracking ЭхоКГ (рис. 2): картина амилоидоза сердца с выраженным снижением глобальной продольной деформации -2,5% (норма $< -20\%$) как варианта рестриктивной кардиомиопатии. В отличие от

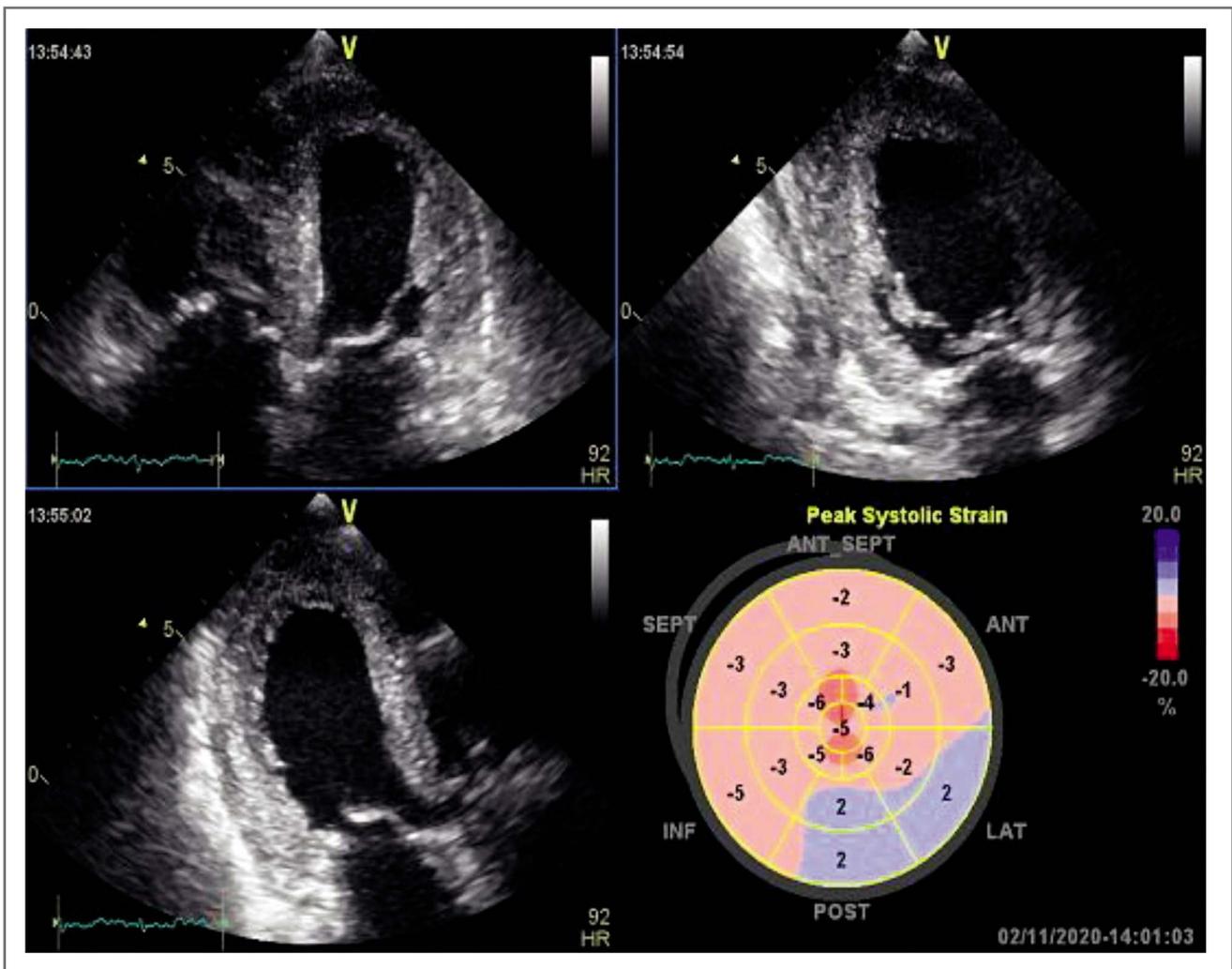


Рис. 2. ЭхоКГ с технологией Speckle-tracking. Показатель глобальной продольной деформации (GLS) значительно снижен – -2,5% (N<-20%).

Fig. 2. Echocardiography with Speckle-tracking technology. Global longitudinal strain index (GLS) significantly reduced – -2.5% (N<-20%).

других причин гипертрофии ЛЖ отложение кардиального амилоида способствует выраженному нарушению деформации миокарда во всех исследуемых направлениях – продольном, циркулярном, радиальном [11].

Предполагаемый на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных амилоидоз необходимо подтвердить морфологически, в связи с чем пациентке выполнена биопсия прямой кишки, биоптат забран с участком подслизистого слоя, что является важным для повышения вероятности обнаружения амилоида при его наличии. При гистологическом исследовании эндобиоптата на обзорной окраске гематоксилином и эозином выявлены атрофические изменения слизистой оболочки, массивные включения гомогенных эозинофильных масс, подозрительных в отношении амилоида, в мышечной пластинке слизистой оболочки и стенках сосудов подслизистого слоя. При исследовании в поляризованном свете окрашенного Конго красным препарата (проводилось при помощи микроскопа Leica DM2000; Германия) подтверждено наличие амилоида в стенках сосудов и мышечной пластинке слизистой оболочки, а также выявлены депозиты малого объема в глубоких отделах собственной пластинки слизистой

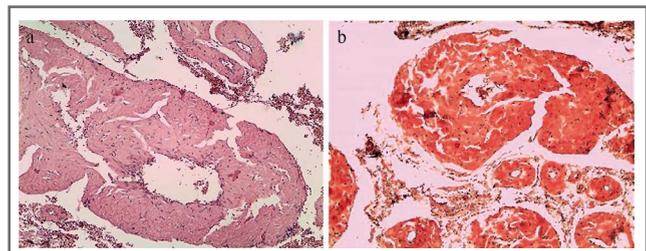


Рис. 3. Гистологические исследование эндобиоптата толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином (a) и Конго красным (b).

Fig. 3. Histological study of the colon endobiopate. Staining with hematoxylin-eosin (a) and Congo red (b).

оболочки, остававшиеся невидимыми на обзорной окраске (рис. 3).

После гистологического подтверждения амилоидоза необходимо его типирование для выбора правильного метода лечения, который определяет специфическую тера-

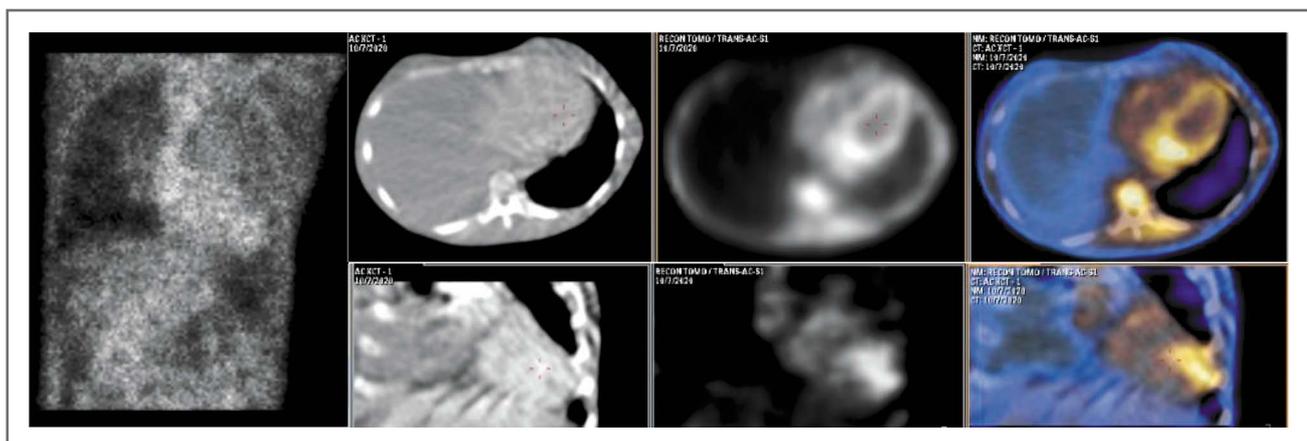


Рис. 4. Данные планарной сцинтиграфии, КТ, ОЭКТ и ОЭКТ/КТ пациента с верифицированным AL-амилоидозом.

Визуализируется интенсивное накопление РФП во всем миокарде ЛЖ с очагами повышенного включения в апикальных и нижних сегментах (Grade 2–3).

Fig. 4. Data of planar scintigraphy, CT, SPECT and SPECT/CT scan of a patient with verified AL-amyloidosis.

Intensive accumulation of radio pharma drug in the entire myocardium of the left ventricle with centers of increased inclusion in the apical and lower segments is visualized (Grade 2–3).

пию амилоидоза. Типирование может быть осуществлено путем дополнительного исследования гистологического материала, например при помощи иммуногистохимического исследования с использованием антител к белкам-предшественникам амилоида или путем направления материала с гистологически подтвержденным амилоидом на масс-спектрометрический анализ. Однако существует и малоинвазивный инструментальный алгоритм типирования – сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом – более доступный для крупных кардиологических центров и позволяющий верифицировать ATTR-вариант. При оценке результатов сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – ОЭКТ (рис. 4) картина не позволяла исключить ATTR-амилоидоз, поскольку визуализируется интенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП) во всем миокарде ЛЖ с очагами повышенного включения в апикальных и нижних сегментах, соотношение накопления РФП в миокарде и в контрлатеральной зоне 2,36 (grade 2–3); очаговое накопление РФП в проекции фиброзного клапанного кольца (признак активного воспалительного процесса); минимальное накопление РФП в пуле крови (признак застойных явлений по большому кругу кровообращения).

Учитывая данные сцинтиграфии, несмотря на отсутствиеотяженного семейного анамнеза, выполнен генетический анализ на выявление вариаций в гене транстретина. Методом прямого секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*, ответственного за развитие наследственного амилоидоза. В результате анализа патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *TTR* не обнаружено.

Таким образом, по результатам проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований имелись разногласия. С одной стороны, отсутствие легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и положительные результаты сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом указывали на наличие TTR-амилоидной кардиомиопатии, с другой стороны, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие отягощенного семейного анамне-

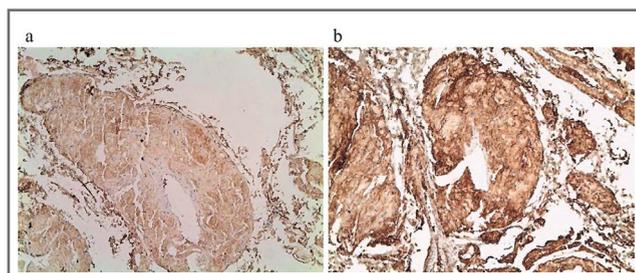


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование эндобиоптата прямой кишки. Преимущественно слабая (+) экспрессия Кappa light chain (clone CH15) (a) и выраженная (+++) экспрессия Lambda light chain (clone SHL53) (b).

Fig. 5. Immunohistochemical examination of the rectal endobioptate. Predominantly weak (+) expression of Kappa light chain (clone CH 15) (a) and pronounced (+++) expression of Lambda light chain (clone SHL53) (b).

за и отсутствие генетических мутаций в гене транстретина по данным молекулярного исследования у пациентки молодого возраста (наличие TTRwt сомнительно) ставили под сомнение наличие TTR-амилоидоза. Для окончательного установления диагноза проведены иммуногистохимическое исследование с антителами к κ и λ к легким цепям иммуноглобулинов и масс-спектрометрический анализ.

По результатам иммуногистохимического исследования (рис. 5) в депозитах амилоида отмечается рестрикция экспрессии легких цепей иммуноглобулинов с преобладанием λ , что характерно для AL-амилоидоза, рекомендовано сопоставление морфологической картины с результатами масс-спектрометрического анализа и результатами повторно выполненного типирования парапротеина в сыворотке крови и моче.

В результате проведенного масс-спектрометрического анализа с высокой степенью достоверности в представленных образцах (фрагментах парафинового блока и соскоба с гистологического микропрепарата с участками гистологически верифицированного амилоида) наряду с

Таблица 1. Список идентифицированных с помощью масс-спектрометрического анализа белков**Table 1. List of proteins identified by mass spectrometric analysis**

Порог достоверности идентификации (-10lgP)	Название белка	Молекулярная масса, Да	Примечания
314,92	IGL V6	10 627	
271,57	Amyloid 6 λ light chain region PIP	12 047	Наиболее вероятно встречаются при амилоидозе типа AL с преобладанием легких λ -цепей иммуноглобулинов
277,93	Amyloid 6 λ light chain region SAR	12 294	
314,85	Immunoglobulin lambda variable 6-57	12 566	
98,0	Apolipoprotein E	36 154	Неспецифические маркерные белки, входящие в состав амилоидных агрегатов
99,2	Serum amyloid P-component	25 387	

различными структурными белками идентифицированы белки, наиболее часто встречающиеся и вероятно характерные для амилоидоза типа AL (табл. 1).

Также наряду со специфическими для типа AL-фрагментами легких λ -цепей иммуноглобулинов с высокой степенью достоверности идентифицированы так называемые маркерные белки амилоидоза, входящие в состав амилоидных депозитов, но не определяющие тип амилоидоза (например, сывороточный амилоидный р-компонент, различные аполипопротеины и т.д.; см. табл. 1) [1]. После экстрагирования из предоставленных гистологических препаратов полученная белковая смесь подвергалась электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле (камера для вертикального электрофореза Mini Gel Tank; Thermo Fisher Scientific, США). Полученные на электрофореграмме области, соответствующие белкам, разделенным по величине молекулярной массы, вырезались из геля и подвергались процедуре независимого гидролиза в геле двумя протеазами – трипсином и протеиназой К. Гидролизаты тотального белка анализировались с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращенной фазе и масс-спектрометрии. Хроматограф – EASY-nLC 1000, масс-спектрометр – Orbitrap Elite (Thermo Scientific, Германия). Полученные в ходе анализа данные анализировались с помощью программы PEAKS Studio-7.5 [Bionformatics Solutions Inc. (BSI), Канада]. Величина порога достоверности идентификации (-10lgP) ≥ 20 .

В итоге, несмотря на первоначально полученные отрицательные результаты иммунофиксации сыворотки крови и сомнительные данные остеотропной скintiграфии миокарда, установлен следующий диагноз – «системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, поражением желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи, почек. Хроническая СН IIБ стадии, III функционального класса по NYHA». При ретроспективном анализе полученные данные скintiграфии миокарда расценены как проявление диффузного некроза миокарда, наиболее выраженного в апикальном сегменте ЛЖ и свидетельствующего о наступлении терминальной стадии основного заболевания. К сожалению, пациентке не проводился анализ крови на тропонин, однако в мировой литературе имеется публикация с описанием подобного случая течения AL-амилоидоза в терминальной фазе с уровнем тропонина Т 273,4 нг/мл (N 0–14), NT-ProBNP 23 000 пг/мл (N 0–88), ФВ ЛЖ 23%, значением HCl 1,65 и Grade 2 у пациента, скончавшегося через 2 мес после выписки [12].

Таким образом, с учетом выявления AL-типа амилоидоза пациентка выписана из стационара и направлена на консультацию в центр гематологии с целью подбора химиотерапии. Гематологом назначена химиотерапия в виде комбинации двух противоопухолевых препаратов в сочетании с глюкокортикостероидом (циклофосфамид 400 мг + бортезомиб 2 мг + дексаметазон 20 мг). Однако, несмотря на проводимую терапию, прогрессировали СН, кахексия, сохранялась стойкая рефрактерность к проводимой терапии, и в течение месяца пациентка скончалась.

Заключение

Представленное описание сложного диагностического пути подтверждает, что современная диагностика амилоидоза помимо морфологической верификации должна включать в себя типирование амилоида, поскольку именно тип главным образом определяет дальнейшую тактику специфического лечения и прогноз заболевания. К сожалению, на сегодняшний день не существует единственного метода лабораторной или инструментальной диагностики, который бы обладал 100% специфичностью и чувствительностью в типировании амилоидоза. Данные иммуногистохимического анализа могут давать ложноотрицательный или ложноположительный результат. При проведении скрининга на моноклональную секрецию обязательно проведение не только электрофореза белков, но и иммунофиксации к/л свободных легких цепей иммуноглобулинов. Не следует избегать повторного лабораторного обследования пациентов в случае сохранения подозрений на AL-амилоидоз даже при наличии первичного негативного результата исследования. Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях моноклональная гаммапатия неопределенного значения может присутствовать и у пациентов с АТГР-кардиомиопатией, усложняя постановку диагноза. Во избежание диагностических ошибок при наличии сомнений не следует ограничиваться только теми методами, которые имеются в непосредственном доступе, а следует искать возможности для проведения максимально полного перечня исследований, позволяющих установить тип амилоида: иммуногистохимическое исследование, масс-спектрометрия, генетические исследования.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МК – митральный клапан

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

СН – сердечная недостаточность

ТК – трикуспидальный клапан

ФВ – фракция выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

(А)ТТР – транстиретиновый амилоидоз

AL-амилоидоз – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 2022;29(4):213-9. DOI:10.1080/13506129.2022.2147636
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84. DOI:10.1136/hrt.2009.190405
- Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004
- Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S14-26. DOI:10.1097/WCO.0000000000000289
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41. DOI:10.1016/j.jacc.2016.06.053
- Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-6. DOI:10.1093/ndt/gfy291
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020;136(23):2620-7. DOI:10.1182/blood.2020006913
- Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-19. DOI:10.1146/annurev-med-052918-020140
- Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):388-400. DOI:10.1159/000508287
- Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., и др. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):94-100 [Sergienko VB, Tereshchenko SN, Ansheles AA, et al. Nuclear imaging in the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):94-100 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl. 2):s30-s35. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Zeng Y, Poterucha TJ, Einstein AJ, et al. False positive technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in a patient with cardiac amyloidosis light chain: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25582. DOI:10.1097/MD.00000000000025582

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов

И.Н. Бобкова[✉]

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

Аннотация

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД). Одних только блокаторов РААС недостаточно для предотвращения прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений. Повышенная регуляция РААС при ХБП, ассоциированной с СД, запускает гиперактивацию минералокортикоидных рецепторов (МКР), что приводит к фиброзу и воспалению в сердце и почках. В настоящем обзоре представлены современные данные о разнообразии и системности проявлений, а также о множественности путей активации МКР при СД и ХБП. Обсуждаются эффективность и безопасность финеренона, нового нестероидного селективного антагониста МКР.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, минералокортикоидные рецепторы, кардионепротеция, нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Для цитирования: Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Терапевтический архив. 2023;95(9):796–801. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202367

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review

Irina N. Bobkova[✉]

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

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation plays a key role in the chronic kidney disease (CKD) progression and in the cardiovascular complications (CVC) development in patients with diabetes mellitus (DM). RAAS blockers alone are not sufficient to prevent CVC and CVC progression. RAAS upregulation in CKD associated with DM triggers the mineralocorticoid receptors (MCR) hyperactivation which results in fibrosis and inflammation in the heart and kidneys. This review presents the current data about the variety of MCR hyperactivation manifestations, as well as about of multiplicity of MCR hyperactivation ways in DM. The efficacy and safety of finerenone, a new MCR nonsteroidal selective antagonist, are discussed.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system, mineralocorticoid receptors, cardionephroprotection, nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonists

For citation: Bobkova IN. The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):796–801. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202367

Активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) отводят ключевую роль в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) и развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определяющих высокую смертность данной группы пациентов [1, 2]. Наиболее полно изучены неблагоприятные системные и внутрпочечные эффекты основного фактора РААС – ангиотензина II (АТ II), что и определило место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

(ИААПФ) или блокаторов рецепторов АТ II (БРА) в кардионепротеции у пациентов с СД [3, 4]. Назначение этих препаратов пациентам с СД в качестве базисной кардионепротеции до настоящего времени не утратило своей значимости. В то же время анализ целого ряда рандомизированных клинических исследований (HOPE, RENAAL, IDNT и др.) продемонстрировал остаточный риск развития поражения почек и сердца, сохраняющийся у пациентов с СД и ХБП, несмотря на проводимую терапию ИАПФ

Информация об авторе / Information about the author

[✉]**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: bobkova_i_n@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-8007-5680

[✉]**Irina N. Bobkova**. E-mail: bobkova_i_n@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-8007-5680

или БРА [5, 6]. По-видимому, ингибирование начальных звеньев каскада РААС не позволяет предотвратить все неблагоприятные последствия ее избыточной активации. Поиск дополнительных возможностей более полной блокады активированной РААС с целью кардио- и нефропротекции у пациентов с СД и ХБП является актуальной проблемой, а в качестве перспективного направления этой стратегии можно рассматривать нивелирование последствий финального этапа каскада РААС – повышенного образования альдостерона [7, 8]. Блокирование эффектов альдостерона представляется целесообразным и в свете недавно установленных альтернативных (в обход ренина и АПФ) механизмов образования ангиотензинов в тканях и клетках, а также в связи с выявлением других, помимо АТ II, стимуляторов выработки альдостерона (например, лептин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, катехоламины и др.), объясняющих феномен «ускользания» эффектов альдостерона от действия ИАПФ или БРА [2, 9]. Так, показано, что почти у 1/2 пациентов с ХБП в течение первого года лечения ИАПФ или БРА уровень альдостерона нарастает, пациенты перестают стабильно контролировать концентрацию альдостерона ввиду активации АПФ-независимых путей синтеза АТ II и действия других индукторов синтеза альдостерона [9].

Длительное время альдостерон рассматривался прежде всего как важный регулятор гомеостаза натрия, калия и воды, и лишь относительно недавно подтверждена его роль как независимого фактора развития/прогрессирования ССО и повреждения почек, в том числе при СД [10, 11]. Системная или локальная гиперпродукция альдостерона ассоциирована с целым рядом патологических реакций. В частности, установлено ее участие в механизмах воспаления, оксидативного стресса, сосудистых повреждений, в развитии артериальной гипертензии, нефро- и миокардиофиброза, альбуминурии/протеинурии [12–16], что патогенетически обосновывает воздействие на гиперпродукцию альдостерона с целью усиления нефропротекции и снижения частоты ССО у пациентов с СД и ХБП.

Альдостерон и минералокортикоидные рецепторы, эффекты их активации

Альдостерон – стероидный гормон, синтезируемый кортикальным слоем надпочечников. Он реализует свои эффекты через минералокортикоидные рецепторы (МКР), которые относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов. В настоящее время известно, что МКР могут активироваться несколькими путями – лигандным и нелигандным (рис. 1). Лигандами выступают гормоны альдостерон и кортизол. Соединяясь с ними, МКР образуют гомодимерный комплекс, который транслоцируется в ядро клетки, где связывается с гормончувствительным локусом различных генов-мишеней, что в свою очередь приводит к транскрипции ДНК и синтезу различных медиаторов, реализующих соответствующие клинические эффекты [11, 17, 18].

Ранее считали, что МКР экспрессируются только в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. При связывании альдостерона с МКР происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии генов натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к реабсорбции натрия и воды в обмен на ионы калия и водорода. Физиологическая задержка альдостероном натрия и жидкости необходима для поддержания гомеостаза в условиях снижения объема и давления крови. Но эффекты альдостерона не ограничиваются водно-солевым обменом, этот гормон контролирует

большое количество биологических процессов, как физиологических (например, репарация), так и вышеуказанных патологических [11, 12, 17]. Системные эффекты альдостерона обусловлены экспрессией МКР практически во всех органах и тканях. Помимо тубулоцитов высокая плотность МКР выявляется и в других клетках почек (подциты, мезангиоциты), а также в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, фибробластах, макрофагах, нейтрофилах, адипоцитах и др. [16, 18, 19]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в патологических условиях гиперактивация МКР в разных клетках способна усилить экспрессию генов, отвечающих за синтез *провоспалительных* (фактор некроза опухоли α , моноцитарный хемотаксический протеин 1, интерлейкин-1 β и интерлейкин-6, молекула межклеточной адгезии, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) и *профиброгенных медиаторов* (трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, коллаген, фибронектин), усилить *окислительное повреждение* (увеличение экспрессии НАДФН-оксидазы – НАДФ-оксидаза – клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах, – активация Rac-1, образование активных форм кислорода), *ухудшать перфузию органов* и способствовать вазоконстрикции (уменьшение фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (фермент, синтезирующий оксид азота), снижение выработки оксида азота, повышение эндотелина 1, рецептора ангиотензина I – АТ I) [11, 17, 20, 21]. Эти проявления гиперактивации МКР приводят к повреждению сосудов, сердца, почек независимо от уровня артериального давления (АД), а применение антагонистов МКР (АМКР) позволяет их устранить [15, 17, 19–22].

В патологических условиях гиперактивация МКР является следствием не только повышенной продукции альдостерона (см. рис. 1). Патологические эффекты МКР могут также усиливаться вследствие повышения экспрессии самих рецепторов, а также путем активации лиганд-независимых путей стимулирования МКР, в качестве таких стимуляторов могут выступать гипергликемия, окислительный стресс, потребление большого количества соли, увеличение уровня внутриклеточного белка из семейства ГТФаз – Rac-1 [17].

Эффекты активированных МКР могут быть геномными и негеномными. Геномные эффекты обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза, они связаны с транскрипцией ДНК и трансляцией эффекторных протеинов, развитие эффекта при этом отсрочено на часы/дни. Влияние альдостерона на процессы воспаления и фиброобразования в ткани почек, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки, как полагают, реализуется в большей степени через геномный вариант взаимодействия с рецепторами. Негеномные эффекты не связаны с транслокацией комплекса альдостерон-МКР в ядро, они не требуют участия информационной РНК и синтеза белков, развитие эффекта при этом быстрое, в течение нескольких минут после взаимодействия альдостерона с рецептором [20, 23].

Таким образом, активация МКР возможна различными путями, а эффекты активированных МКР также различаются – эффекты могут быть быстрые или отсроченные, от физиологической задержки натрия и воды до патологического воспаления и фиброза. Каскады реакций вследствие гиперактивации МКР приводят к повреждению клеток органов-мишеней, в первую очередь почек, сердца, сосудов.

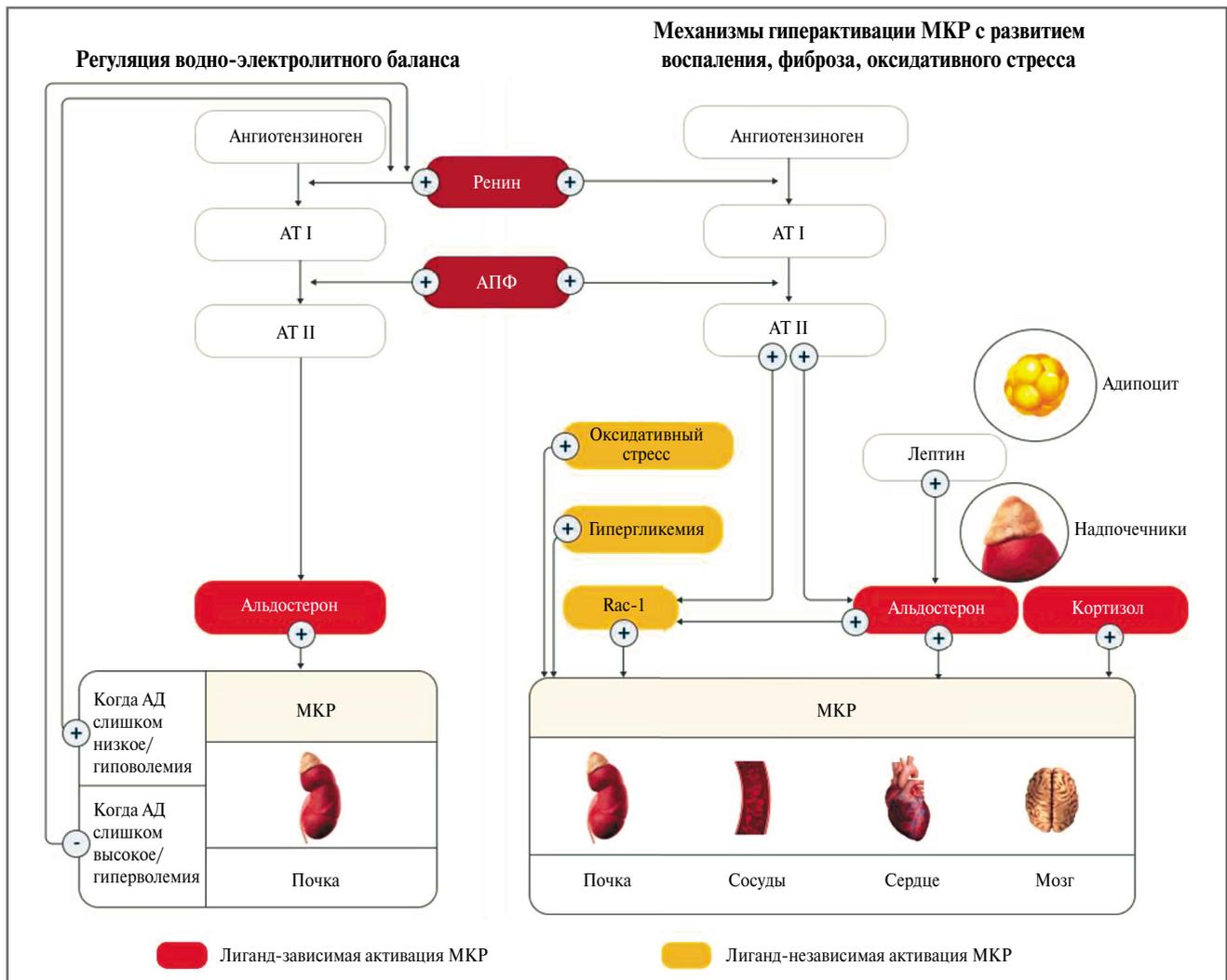


Рис. 1. Пути активации и эффекты активированных МКР (адаптировано по Epstein 2022 [17]).

Примечание. Rac-1 – внутриклеточный белок из суперсемейства GТФаз, относится к «малым» G-белкам.

Fig. 1. Activation pathways and effects of activated mineralocorticoid receptors (adapted by Epstein 2022 [17]).

Блокада МКР

Современное понимание тонких механизмов, лежащих в основе эффектов гиперактивированных МКР, позволяет считать применение АМКР патогенетически обоснованным для лечения ХБП у пациентов с СД 2-го типа (СД 2), но эффекты блокирования МКР различаются у существующих стероидных и селективных нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР), что расставило приоритеты в выборе разных АМКР в качестве средств кардионефропротекции [11, 24, 25].

Два Кокрановских системных обзора с метаанализом (2014 г. – 27 исследований, 1549 участников и 2020 г. – 44 исследования, 5745 участников), посвященные оценке эффективности применения сАМКР спиронолактона и эплеренона в дополнение к стандартной терапии ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП, включая больных СД, продемонстрировали уменьшение альбуминурии, протеинурии и систолического АД у взрослых с ХБП легкой и умеренной степени тяжести. Однако высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов в исследованиях, включенных в метаанализы, не позволила предоставить убедительные доказательства того, что добавление сАМКР к ИАПФ или БРА (или к обоим препаратам) у пациентов с

протеинурической ХБП оказывает влияние на риск смерти, серьезных ССО и почечной недостаточности. В то же время отмечено достоверное увеличение риска развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и гинекомастии, что существенно ограничило практику применения сАМКР у пациентов с ХБП [26, 27].

Разработка нового класса нсАМКР позволила улучшить профиль безопасности, а также получить надежные доказательства по благоприятным эффектам применения финеренона – первого представителя класса нсАМКР как средства для кардионефропротекции у пациентов с СД 2 и ХБП [28, 29].

Разные клинические эффекты представителя нсАМКР финеренона и представителей сАМКР спиронолактона и эплеренона объясняются существенными различиями их взаимодействия с МКР. За счет своей объемной структуры нсАМКР изменяют форму МКР, что препятствует связыванию МКР не только с минералокортикоидами, но и с коактиваторами, что приводит к полному антагонизму, т.е. прерыванию МКР-сигнального пути на всех его этапах (транспорт МКР в ядро, связывание МКР с ДНК, утилизация МКР и т.д.) [11, 17, 30, 31]. Финеренон отличается более

Таблица 1. Свойства и эффекты разных классов АМКР на основании клинических и доклинических данных
Table 1. Properties and effects of different classes of antimineralocorticoid based on clinical and pre-clinical data

	сАМКР		нсАМКР	Клиническая значимость характеристик финеренона
	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон	
Молекулярная структура	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)	Более выраженные антитромботический и противовоспалительный эффекты
Эффективность блокирования МКР	+++	+	Высокая	
Механизм связывания с МКР	Частичный агонист	Частичный агонист	Полный антагонист	Отсутствуют нежелательные явления со стороны половой сферы
Селективность (к МКР)	+	++	Высокая	
Проникновение в ЦНС	+	+	Нет	Умеренный благоприятный эффект в отношении АД
Гиперкалиемия	Да	Да	Менее выражена	
Период полувыведения (T _{1/2})	>20 ч	4–6 ч	2–3 ч	Предсказуемое и контролируемое влияние финеренона на уровень калия крови при доказанном кардионефропротективном эффекте применения 1 раз в день
Активные метаболиты	Множественные	Нет	Нет	
Распределение в тканях	Почки > сердце (6-кратно)	Почки > сердце (3-кратно)	Сбалансированное Почки : Сердце (1:1)	Меньший риск гиперкалиемии

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

высокой селективностью и выраженностью ингибирования патологических эффектов МКР, отсутствием образования активных метаболитов, непроникновением через гематоэнцефалический барьер, равномерным распределением между почками и сердцем, меньшей частотой развития гиперкалиемии и других нежелательных эффектов по сравнению со сАМКР (табл. 1) [25, 28, 30, 31].

Клинические подтверждения кардионефропротективных свойств финеренона у пациентов с ХБП и СД 2

Доказательная база эффективности применения сАМКР при диабетической ХБП ограничена небольшими непродолжительными исследованиями, тогда как кардионефропротективные свойства нсАМКР финеренона получили сегодня надежные клинические подтверждения.

В исследовании II фазы ARTS-DN у пациентов с СД 2 и ХБП с высокой и очень высокой альбуминурией ($n=823$) оценены профили эффективности и безопасности 90-дневной терапии разными дозами (1,25–25 мг/сут) финеренона в добавление к базисной терапии ИАПФ или БРА по сравнению с плацебо. Установлено выраженное дозозависимое снижение альбуминурии в группе терапии финереноном, не отмечено серьезных нежелательных явлений [32].

Влияние финеренона на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 и ХБП изучено в рандомизированном клиническом исследовании III фазы FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. Исследование FIDELIO, в которое вошли пациенты с СД 2 и ХБП III–IV стадии с умеренной или значительно повышенной альбуминурией ($n=5734$), т.е. с высоким и очень высоким исходным комбинированным риском прогрессирования (именно на данных стадиях чаще всего в клинической практике диагностируется ХБП при СД), продемонстрировало выраженный кардионефропротективный эффект финеренона [28]. Фи-

неренон снизил соотношение альбумин/креатинин мочи на 31%, риск неблагоприятных почечных исходов (время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения СКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18%, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (время до смерти от ССО, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности) на 14%. В отдельном субанализе исследования FIDELIO-DKD проведена оценка комплексной терапии пациентов с СД 2, получавших ИАПФ/БРА, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и финеренон. Финеренон демонстрировал свою эффективность независимо от наличия или отсутствия терапии иНГЛТ-2. У пациентов, уже получавших иНГЛТ-2, финеренон в подтверждение собственного нефропротективного действия дополнительно снижал выраженность альбуминурии (соотношение альбумина сыворотки к креатинину мочи) на 25%. Общие показатели возникающей гиперкалиемии у пациентов, исходно получавших иНГЛТ-2, оказались ниже (8,1% для финеренона и 3,0% для плацебо), чем у пациентов, не получавших иНГЛТ-2 (18,7% – для финеренона и 9,3% – для плацебо) [32]. Возможность независимых или даже синергетических эффектов при комбинации финеренона и иНГЛТ-2 обусловлена их взаимодополняющими механизмами действия, усиливающими кардиоренальную защиту пациентов с ХБП и СД 2.

Таким образом, совместное применение финеренона и иНГЛТ-2 может обеспечить клинически значимое улучшение альбуминурии по сравнению с монотерапией иНГЛТ-2 у пациентов с преимущественно прогрессирующей ХБП и СД 2, получающих оптимизированную терапию ингибиторами РАС, при этом благоприятное влияние финеренона на риск прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо не зависело от терапии иНГЛТ-2 [33].

Весной 2023 г. финеренон зарегистрирован в Российской Федерации на основании результатов исследования FIDELIO-DKD.

Комплексная кардиопротективная терапия у пациентов с СД 2 с позиции доказательной медицины представлена сегодня 3 основными направлениями – ИАПФ/БРА, иНГЛТ-2, нсАМКР (финеренон) [34]. Полученные в клинических исследованиях данные, взятые вместе, демонстрируют «трехкомпонентный» подход к терапии с целью снижения кардиоренального риска у пациентов с СД 2 и ХБП разных стадий. При этом последовательность назначения препаратов не так важна, поскольку каждый должен назначаться [34].

Заключение

Гиперактивация МКР – важное звено поражения почек и сердца у пациентов с СД 2. МКР в гиперактивированном состоянии запускают каскад патологических реакций, включающих воспаление, фиброз, окислительный стресс, что в совокупности со свойственными СД 2 гемодинамическими и метаболическими нарушениями способствует прогрессированию ХБП и развитию ССО, определяющих высокую смертность данной группы пациентов. Разнообразие и системность проявлений, а также множественность путей гиперактивации МКР определяет их блокаду

в качестве перспективного направления кардиопротекции.

Представитель нового класса нсАМКР финеренон продемонстрировал надежные доказательства его кардиопротективных эффектов и безопасности при лечении пациентов с СД 2 и ХБП, что позволяет включить его в комплексную стратегию лечения наряду с терапией ИАПФ/БРА и иНГЛТ-2.

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

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

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

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Funding source. This study was supported by Bayer company. Bayer company supported the technical drafting of the article. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АТ I – ангиотензин I
АТ II – ангиотензин II
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
МКР – минералокортикоидные рецепторы

нсАМКР – нестероидные селективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
сАМКР – стероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СД – сахарный диабет
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;99:S57-65. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
- Ferrario CM, Groban L, Wang H, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):36. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.002
- Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol.* 2004;24(2):147-57. DOI:10.1016/j.semnephrol.2003.11.003
- Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for prevention and treatment of nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2005;25(11):1602-20. DOI:10.1592/phco.2005.25.11.1602
- Chaudhuri A, Ghanim G, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:365-76. DOI:10.1111/dom.14601
- Shunan F, Jiqing Y, Xue D. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients with diabetes and overt nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(4):1470320318803495. DOI:10.1177/1470320318803495
- Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28(4):230-42. DOI:10.1159/000087842
- Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol.* 2012;25(6):900-10. DOI:10.5301/jn.5000134
- Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):486-92. DOI:10.1038/ncpneph0575
- Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:1-6. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.007
- Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:1-6. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.007
- Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(8):459-69. DOI:10.1038/nrneph.2013.110
- Wish JB, Pergola P. Evolution of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* 2022;6(6):536-51. Available at: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> Accessed: 15.08.2023.
- Rossing P. Clinical perspective – evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:27-35. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.005
- Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):492-8 [Trubitsyna NP, Zaitseva NV,

- Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):492-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12944
16. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Соловьева И.В. Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(12):16-28 [Mkrtyumyan AM, Podachina SV, Solovyova IV. Finerenon is a new highly selective nonsteroidal antagonist of mineralocorticoid receptors for the prevention of cardiorenal complications in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. *Effectivnaja farmakoterapija*. 2023;19(12):16-28 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-12-16-28
 17. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol*. 2021;52:209-16. DOI:10.1159/000515622
 18. Funder JW. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology*. 2010;151(11):5098-102. DOI:10.1210/en.2010-0465
 19. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int Suppl*. 2022;12:63-8. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.006
 20. Nakamura T, Girerd S, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):12-8. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.004
 21. Lerma EV, Daniel J, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(5):501-13. DOI:10.1080/17512433.2022.2094770
 22. Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad Med*. 2023;135(3):224-33. DOI:10.1080/00325481.2022.2060598
 23. Ong GSY, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol*. 2017;58(1):R33-57. DOI:10.1530/JME-15-0318
 24. Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:585610. DOI:10.1146/annurev-physiol-060821-013950
 25. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone-translational aspects and clinical perspectives across multiple organ systems. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9243. DOI:10.3390/ijms23169243
 26. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3
 27. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub4
 28. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
 29. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956
 30. Tezuka Y, Ito S. The time to reconsider mineralocorticoid receptor blocking strategy: arrival of nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:215-24. DOI:10.1007/s11906-022-01177-6
 31. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol*. 2022;179(13):3220-34. DOI:10.1111/bph.15747
 32. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94. DOI:10.1001/jama.2015.10081
 33. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(1):36-45. DOI:10.1016/j.ekir.2021.10.008
 34. Blazek O, Bakris GL. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am Heart J Plus*. 2022;19:100187. DOI:10.1016/j.ahjo.2022.100187

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2023



Сакубитрил/валсартан у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и ухудшением сердечной недостаточности

И.В. Жиров^{✉1,2}, Н.В. Сафронова¹, С.Н. Терешенко¹

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

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

Аннотация

Сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, а также с растущим экономическим бременем. В обзоре представлено описание последних исследований по применению сакубитрила/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: сакубитрил/валсартан, сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ухудшение сердечной недостаточности

Для цитирования: Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терешенко С.Н. Сакубитрил/валсартан у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и ухудшением сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2023;95(9):802–809.

DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202400

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Sacubitril/valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure: A review

Igor V. Zhironov^{✉1,2}, Natalia V. Safronova¹, Sergey N. Tereshchenko¹

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

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

Abstract

Heart failure with mildly reduced ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction are associated with significant morbidity and mortality, as well as growing economic burden. This review describes recent studies on the use of sacubitril/valsartan in heart failure patients with mildly reduced or preserved ejection fraction.

Keywords: sacubitril/valsartan, heart failure, heart failure with mildly reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, worsening heart failure

For citation: Zhironov IV, Safronova NV, Tereshchenko SN. Sacubitril/valsartan in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):802–809. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202400

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – многогранный жизнеугрожающий синдром, характеризующийся значительной заболеваемостью и смертностью, низкими функциональным статусом и качеством жизни пациентов, а также высокими затратами системы здравоохранения [1]. Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ), доказавших улучшение выживаемости пациентов с СН, включали больных с СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤ 35 или $\leq 40\%$. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ $> 40\%$ имеют не

менее серьезный прогноз, однако доказательная база в отношении эффективного лечения данной группы пациентов в настоящее время ограничена. Важно отметить, что период после декомпенсации СН является наиболее уязвимым в отношении повторной госпитализации и смерти [2–4]. Сакубитрил/валсартан представляет собой комбинацию ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА). В обзоре представлено описание результатов последних исследований по применению данного препарата у пациентов с СН с умеренно сниженной или сохраненной ФВ.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Сафронова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6624-3804

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

✉ **Igor V. Zhironov**. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Natalia V. Safronova. ORCID: 0000-0001-6624-3804

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Классификация СН по ФВ ЛЖ

ФВ ЛЖ остается основным параметром для диагностики, фенотипирования, определения прогноза и выбора тактики лечения при СН. Согласно современным рекомендациям выделяют пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ – ФВ ЛЖ \leq 40%), умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНунФВ – ФВ ЛЖ 41–49%) и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ – ФВ ЛЖ \geq 50%) [2–4]. Кроме того, выделяют пациентов с улучшением ФВ (ФВ ЛЖ $>$ 40%), которые ранее имели ФВ ЛЖ \leq 40%, но в последующем их ФВ ЛЖ превысила 40% [4].

Пациенты с СНсФВ в отличие от пациентов СНнФВ – более старшего возраста, чаще женщины, чаще имеют артериальную гипертензию (АГ), фибрилляцию предсердий (ФП), нарушение функции почек и несердечные сопутствующие заболевания, реже страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) и имеют более низкие уровни натрийуретических пептидов [5, 6]. СНунФВ обладает некоторыми промежуточными чертами между СНнФВ и СНсФВ, но более выраженное клиническое и терапевтическое сходство отмечается между СНунФВ и СНнФВ, что оправдывает термин СН с «умеренно сниженной» ФВ. По сравнению с пациентами с СНсФВ общими характеристиками СНунФВ и СНнФВ являются более молодой возраст, чаще мужской пол, ишемическая этиология СН и более низкая распространенность ФП. В регистре ESC Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT) пациенты с СНунФВ являлись менее симптомными (более низкий класс по классификации выраженности хронической СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), реже получали диуретики и в целом имели меньше сопутствующих заболеваний, чем пациенты с СНсФВ или СНнФВ. Потенциальным объяснением этих результатов может стать то, что часть пациентов с СНунФВ оказались с улучшенной ФВ ЛЖ на фоне лечения [7].

Эпидемиология и прогноз СНунФВ и СНсФВ

Более 64 млн человек во всем мире страдают СН [8]. Мировые тенденции показывают общий рост числа больных с СН, в то время как распространенность СНнФВ останется стабильной или даже снижется, преимущественно из-за совершенствования методов лечения ИБС, распространенность СНсФВ неуклонно растет и в будущем может стать наиболее частой формой СН. По данным регистров, на долю СНсФВ и СНунФВ приходится около 50% пациентов с СН [1]. Например, в регистр G-CHF (Global Congestive Heart Failure registry) включены 23 047 пациентов (стационарных и амбулаторных) с впервые выявленным или предшествующим диагнозом СН из 40 стран в 8 различных географических регионах. СНнФВ выявлена у 54% пациентов, СНунФВ – у 21% и СНсФВ – у 24% [9]. По нашим данным, в регистре РИФ-ХСН ($n=1003$, пациенты с СН в сочетании с ФП) 39% пациентов – с СНсФВ, 15% – с СНунФВ и 46% – с СНнФВ [10]. Среди госпитализированных пациентов с СН в регистре GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) у 46% отмечена СНнФВ, у 8% – СНунФВ и у 46% – СНсФВ [11]. В многоцентровом когортном исследовании госпитализированных с декомпенсацией СН пациентов НИУ-НФ II (Heart Institute of Japan Heart Failure II), проведенном в Японии ($n=1245$) в период с 2013 по 2014 г., у 36% – СНнФВ, у 21% – СНунФВ и у 43% – СНсФВ [12].

Прогноз пациентов с СН остается неблагоприятным. Улучшение прогноза ограничено пациентами с СНнФВ. По данным Olmsted County cohort, смертность в течение 1 года и 5 лет после постановки диагноза для пациентов с СН всех типов составляла 20 и 53% соответственно [13].

В регистре ESC-HF-LT смертность в течение 1 года статистически значимо различалась между СНнФВ и СНсФВ (8,8% против 6,3%). У пациентов с СНунФВ наблюдались промежуточные показатели (7,6%) [7]. В целом прогноз при СНунФВ и СНсФВ лучше, чем при СНнФВ, однако большинство наблюдательных исследований показывает, что эта разница незначительна [13, 14].

Острая декомпенсация СН (ОДСН) является основной причиной госпитализации у лиц старше 65 лет и связана с высокой смертностью и частыми повторными госпитализациями. В следующие 25 лет ожидается рост абсолютного числа госпитализаций по поводу СН на 50% в связи с ростом и старением населения, а также увеличением распространенности сопутствующих заболеваний [15]. В то время как риск смерти снижается по мере увеличения ФВ, риск госпитализации по поводу СН не зависит от ФВ ЛЖ [16]. Смертность пациентов после эпизода ОДСН остается неприемлемо высокой. По данным регистра ESC-HF-LT, годовая смертность у пациентов с ОДСН достигает 24% [17, 18]. В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируются 31% больных, на протяжении 90 дней – еще 11% и к 180-му дню – еще 11%. В течение года повторно госпитализируются 60% больных [19]. Повторные госпитализации при СНунФВ и СНсФВ, как и при СНнФВ, связаны с драматическим ухудшением прогноза [20]. Совершенствование подходов к лечению СНсФВ и СНунФВ является приоритетной задачей, поскольку ожидается, что данные фенотипы СН будут наиболее распространены в ближайшие годы [1]. Особое внимание необходимо уделять пациентам с недавним эпизодом ОДСН, так как данная группа пациентов имеет наиболее серьезный прогноз.

Лечение СНунФВ и СНсФВ

Специальных исследований по лечению пациентов с СНунФВ не проводилось. На основании субанализов ранее выполненных исследований рекомендуется рассмотреть возможность назначения разрешенных при СНнФВ β -адреноблокаторов (β -АБ), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, или БРА, или сакубитрил/валсартан), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения СН. Диуретики рекомендованы пациентам с застойными явлениями для облегчения симптомов и признаков СН [2–4].

В отношении терапии пациентов с СНсФВ рекомендовано лечение сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний. Назначение диуретиков рекомендовано для устранения застойных явлений. При зувольномическом статусе у пациентов, имеющих выраженные функциональные ограничения и тяжелую диастолическую дисфункцию ЛЖ, возможно назначение диуретиков для улучшения клинической симптоматики. Для иАПФ и БРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать функциональный класс при СНсФВ. Способность β -АБ уменьшать выраженность симптомов при СНсФВ не доказана. АМКР могут быть рассмотрены с целью снижения риска госпитализаций по поводу ухудшения СН. Назначение иНГЛТ-2 рекомендовано для снижения госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время укрепляются позиции ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и не-

прилизина в терапии СНунФВ и СНсФВ. Согласно американо-кано-кано рекомендациям назначение сакубитрила/валсартана рекомендовано рассмотреть у пациентов с СНунФВ или СНсФВ с наибольшим эффектом при ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ < 60%) [2–4]. Далее представлено описание новых данных по применению сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ или СНсФВ.

Сакубитрил/валсартан при СНунФВ и СНсФВ

Первым РКИ по изучению сакубитрила/валсартана у пациентов с СНсФВ и СНунФВ стало исследование II фазы **PARAMOUNT** ($n=301$, пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$). В течение 12 нед наблюдения в группе сакубитрила/валсартана отмечалось статистически значимое снижение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) по сравнению с группой валсартана (отношение изменения по сравнению с исходным уровнем 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,92; $p=0,005$) [21].

Впоследствии в исследовании III фазы **PARAGON-HF** [22] эффективность сакубитрила/валсартана оценивалась в сравнении с терапией валсартаном у 4822 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$. В исследование не включались пациенты с ОДСН. В качестве комбинированной первичной конечной точки принята госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин. В течение периода наблюдения (медиана 35 мес) в группе сакубитрила/валсартана в сравнении с группой валсартана наблюдалось снижение риска достижения первичной конечной точки на 13%, однако разница не достигла статистической значимости (отношение рисков – ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,0587$). Важно отметить, что наибольшая польза от терапии сакубитрилом/валсартаном наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ меньше или равной медиане (медиана ФВ ЛЖ в исследовании – 57%). В данной подгруппе назначение сакубитрила/валсартана ассоциировалось с достоверным снижением риска достижения первичной конечной точки на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,95). У женщин также обнаружено достоверное снижение первичной конечной точки на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,59–0,90). Кроме того, показано, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ сакубитрил/валсартан обладает высоким профилем безопасности. В исследовании **PARAGON-HF** оценки безопасности применения сакубитрила/валсартана соответствовали оценкам исследования **PARADIGM-HF**, где эффективность сакубитрила/валсартана сравнивалась с эналаприлом у пациентов с СНнФВ. В соответствии с результатами исследования **PARAGON-HF** сакубитрил/валсартан рекомендован для лечения пациентов с СНунФВ/СНсФВ с отметкой, что преимущества максимальны у пациентов с ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ < 60%) [4].

В период после обострения СН пациенты наиболее уязвимы для повторной госпитализации и смерти. В ретроспективном анализе **PARAGON-HF** у пациентов с недавней госпитализацией по поводу СН риск повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний оказался в 2–3 раза выше по сравнению пациентами без недавней госпитализации. В исследовании 622 (13% от общего числа рандомизированных) пациента по крайней мере 1 раз госпитализировались по поводу ОДСН в течение 30 дней до включения в исследование. В группе валсартана частота достижения первичной конечной точки (госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин) среди пациентов с недавним обострением СН составляла 26,7 события на 100 пациенто-лет в сравнении с 7,9 события на 100 пациенто-лет у пациентов без недавней госпитализации. Важно отметить, что эффективность лечения

сакубитрилом/валсартаном по сравнению с валсартаном оказалась выше у пациентов с недавней госпитализацией по поводу СН. Абсолютное снижение риска достижения первичной конечной точки у пациентов, включенных в исследование в течение 30 дней после госпитализации, составило 6,4% в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана. Этот эффект уменьшался по мере увеличения времени от последней госпитализации [23].

ОДСН у пациентов с СНунФВ/СНсФВ обычно ассоциируется с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и NT-proBNP, которые снижаются после адекватного лечения и стабилизации состояния. Подобно данным **PARAGON-HF** в исследовании **I-PRESERVE** (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) пациенты с недавней госпитализацией по поводу СН и повышением уровня NT-proBNP (>360 пг/мл) имели более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации по поводу СН [24]. Снижение уровня BNP на фоне лечения связано с улучшением клинических исходов [25, 26]. В исследовании **PIONEER-HF** [27] оценивалось влияние терапии сакубитрилом/валсартаном, инициированной после стабилизации состояния во время госпитализации по поводу ОДСН, по сравнению с эналаприлом у пациентов с СНнФВ. Исследование **PIONEER-HF** показало, что терапия сакубитрилом/валсартаном ассоциировалась с большим снижением концентрации NT-proBNP, являлась безопасной, хорошо переносимой и связана с достоверным снижением комбинированной конечной точки (смерть или повторная госпитализация по поводу СН, или имплантация желудочкового вспомогательного устройства, или постановка в лист ожидания на трансплантацию сердца) на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37–0,79).

В связи с этим оценка эффективности терапевтических стратегий, которые могут привести к снижению уровня BNP, у пациентов с СНунФВ/СНсФВ и недавней ОДСН является важной задачей. На основании описанных данных спланировано исследование **PARAGLIDE-HF**.

Результаты исследования PARAGLIDE-HF

Prospective comparison of ARNI with ARB Given following stabilization in DEcompensated HFpEF (PARAGLIDE-HF) [28] – многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости сакубитрила/валсартана в сравнении с валсартаном при СНунФВ и СНсФВ (ФВ ЛЖ $>40\%$) у пациентов с недавним ухудшением СН. Ухудшение СН определялось как госпитализация, посещение отделения неотложной помощи или срочный амбулаторный визит, потребовавшие внутривенного введения диуретиков. Критериями включения стали возраст старше 18 лет, диагноз СН (установленный ранее или впервые выявленный) с ФВ ЛЖ $>40\%$ (за последние 3 мес) и уровнем NT-proBNP ≥ 500 пг/мл (или BNP ≥ 150 пг/мл) для пациентов с синусовым ритмом (NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл или BNP $300 \geq$ пг/мл при ФП). Пациентов включали во время госпитализации по поводу ухудшения СН после стабилизации состояния (систолическое артериальное давление – САД ≥ 100 мм рт. ст., отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков, отсутствие внутривенных вазодилататоров в течение последних 6 ч, отсутствие инотропной поддержки в течение последних 24 ч до рандомизации) или в течение 30 дней после выписки. В исследование не включались пациенты, которые принимали сакубитрил/валсартан в течение последних 60 дней, имели уровень калия $>5,2$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – СКФ <20 мл/мин/1,73 м² или гиперчувствительность к исследуемым препаратам (вклю-

чая предшествующий ангионевротический отек). Кроме того, критериями исключения стали изолированная правожелудочковая СН, тяжелые клапанные пороки, гипертрофическая кардиомиопатия, инфильтративная кардиомиопатия, включая предполагаемый или подтвержденный амилоидоз сердца. Чтобы обеспечить необходимый 36-часовой интервал после предшествующего лечения иАПФ, перед началом приема сакубитрила/валсартана пациентов рандомизировали не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы иАПФ.

Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу сакубитрила/валсартана с титрацией до целевой дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день и группу валсартана с титрацией до 160 мг 2 раза в день при переносимости. Стартовая доза исследуемого препарата определялась исходя из клинической ситуации. У пациентов, которые ранее не принимали иАПФ/БРА или принимали данные препараты в низкой дозе, а также у пациентов с уровнем СКФ >20 и <30 мл/мин/1,73 м² терапию начинали с дозы первого уровня [сакубитрил/валсартан 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день или валсартан 40 мг 2 раза в день]. Для пациентов, которые ранее принимали иАПФ/БРА в высокой дозе (например, эналаприл >10 мг/сут), терапию начинали с дозы второго уровня: сакубитрил/валсартан 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в день или валсартан 80 мг 2 раза в день. Рекомендовано, чтобы пациенты оставались на каждом уровне дозы в период титрации в течение 1–2 нед. Так, пациенты, начавшие лечение с дозы первого уровня, могли достигнуть целевой дозы препарата за 2–4 нед, а пациенты, начавшие лечение с дозы второго уровня, – за 1–2 нед. Однако максимальная доза исследуемого препарата определялась исследователем на основании клинического состояния каждого пациента. Коррекция дозы исследуемого препарата являлась возможной в любой момент в соответствии с клиническими показаниями. Одновременный прием иАПФ или БРА запрещался, пока пациент получал исследуемый препарат.

Максимальная продолжительность лечения составляла 20 мес двойного слепого лечения, последний рандомизированный пациент наблюдался в течение как минимум 8 нед. Скрининг пациентов в исследование проводился в стационаре или в течение 30 дней после выписки по поводу декомпенсации СН. Визиты с оценкой уровня NT-proBNP проводились после рандомизации через 7 дней (неделя 1), 28 дней (неделя 4) и 56 дней (неделя 8). Далее визиты пациентов проводились каждые 16 нед.

Первичной конечной точкой исследования стало усредненное по времени пропорциональное изменение уровней NT-proBNP от исходного уровня до среднего значения недель 4 и 8.

Вторичные конечные точки включали составной иерархический результат с использованием методологии коэффицента выигрыша, состоящий:

- 1) из времени до сердечно-сосудистой смерти;
- 2) количества и времени госпитализаций по поводу СН во время наблюдения;
- 3) количества и времени срочных визитов по поводу СН во время наблюдения;
- 4) усредненного по времени пропорционального изменения уровней NT-proBNP (от исходного уровня до уровня недель 4 и 8).

Дополнительные вторичные клинические исходы включали общее число повторяющихся событий с течением времени (госпитализация по поводу СН, срочный визит по поводу СН, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), случаи инбинированной конечной точки ухуд-

шения функции почек (достижение терминальной стадии почечной недостаточности, снижение СКФ ≥50% по MDRD от исходного уровня или смерть от почечных причин). Также оценивалась частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес во время лечения, включая частоту симптоматической гипотензии, гиперкалиемию (калий >5,5 ммоль/л), ангионевротический отек и ухудшение функции почек, определяемое как повышение сывороточного креатинина ≥0,5 мг/дл и ухудшение СКФ ≥25%.

В исследование включены 467 пациентов, среди них 52% – женского пола, средний возраст – 70 ± 12 лет (среднее ± SD), медиана индекса массы тела составляла 33 (IQR 27–40) кг/м². Медиана ФВ ЛЖ – 55% (IQR 50–60%), 23% пациентов – с СНунФВ (ФВ ЛЖ 41–49%), 24% больных имели ФВ ЛЖ >60%. Медиана NT-proBNP на скрининге составляла 2009 (IQR 1291–3813) пг/мл, медиана BNP – 517 (IQR 350–911) пг/мл. Ишемическая этиология СН выявлена только у 18% пациентов. Большинство пациентов страдали АГ – 95,9%, ФП – у 58,5% пациентов, сахарный диабет – 48,6%. Исходно иАПФ/БРА получали 77,1% пациентов, β-АБ – 75,8%, АМКР – 28,9%, иНГЛТ-2 – 12%. За время наблюдения 39% пациентов получали исследуемый препарат в дозе первого уровня, 21% – в дозе второго уровня и у 40% пациентов удалось достичь целевой дозы исследуемого препарата, данные между группами сакубитрила/валсартана и валсартана значимо не различались.

Первичная конечная точка. Усредненное по времени снижение NT-proBNP оказалось статистически значимо больше в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой валсартана (коэффициент изменения 0,85, 95% ДИ 0,73–0,999; $p=0,049$). Большее снижение концентрации NT-proBNP при приеме сакубитрила/валсартана в сравнении с валсартаном стало очевидным уже на 1-й неделе наблюдения. Эффект сакубитрила/валсартана в целом являлся одинаковым в заранее определенных подгруппах, в том числе в группах с диагнозом СН, установленным ранее или впервые выявленным, а также в зависимости от исходного САД (<110 мм рт. ст. против ≥110 мм рт. ст.). Тем не менее более выраженный эффект от лечения сакубитрилом/валсартаном наблюдался в подгруппе с ФВ ЛЖ ниже нормы (≤60%) ($p_{\text{для взаимодействия}}=0,033$). У пациентов с ФВ ≤60% коэффициент изменения составил 0,78 (95% ДИ 0,65–0,93) [29].

Вторичные конечные точки. Соотношение выигрышей для иерархического исхода численно благоприятствовало пациентам, получавшим сакубитрил/валсартан, по сравнению с больными, получавшими валсартан, но не являлось статистически значимым (коэффициент выигрышей 1,19, 95% ДИ 0,93–1,52; $p=0,16$). Однако в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ ≤60% наблюдалось достоверное преимущество сакубитрила/валсартана (коэффициент выигрышей 1,46, 95% ДИ 1,09–1,95). Назначение сакубитрила/валсартана ассоциировалось со снижением риска ухудшения функции почек (отношение шансов – ОШ 0,61, 95% ДИ 0,40–0,93), но увеличивало риск симптоматической гипотензии (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,09–2,76) [29]. Потенциальные причины повышенного риска симптоматической гипотензии в исследовании PARAGLIDE-HF могут быть связаны с более значительными колебаниями объема циркулирующей крови, а также вегетативной дисфункцией во время события ухудшения СН у пациентов с ФВ ЛЖ >40% [30].

В свете аналогичных результатов исследования PARAGON-HF данные PARAGLIDE-HF обеспечивают дополнительную поддержку клинических преимуществ сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ/СнФВ, особенно среди тех, у кого ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ <60%).

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF

Основной целью PARAGLIDE-HF стала оценка изменений уровней BNP, исследование не имело достаточной мощности для оценки клинических исходов. Более крупное исследование PARAGON-HF включало подгруппу пациентов с недавним ухудшением СН, подобных пациентам исследования PARAGLIDE-HF. Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF являлся предварительно запланированным в статистическом анализе PARAGLIDE-HF для более полной оценки терапевтических эффектов сакубитрила/валсартана на сердечно-сосудистые и почечные исходы. В первичный анализ вошли 1088 пациентов: участники исследования PARAGLIDE-HF ($n=466$) и подгруппа исследования PARAGON-HF ($n=622$, пациенты, которые госпитализированы по поводу СН в течение 30 дней до рандомизации). Кроме того, проведен вторичный объединенный анализ, который включал всех участников двух исследований ($n=5262$).

Первичной конечной точкой анализа стала комбинация ухудшения СН (госпитализации по поводу СН и неотложные визиты по поводу ухудшения СН) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Вторичной конечной точкой являлась комбинированная конечная точка ухудшения функции почек для обоих исследований (достижение терминальной стадии почечной недостаточности, снижение СКФ $\geq 50\%$ по MDRD от исходного уровня или смерть от почечных причин). Кроме того, проведена оценка общего количества госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (первичная конечная точка исследования PARAGON-HF).

Первичная конечная точка. В первичном объединенном анализе пациентов с недавним ухудшением СН по сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан значительно снижал общее количество событий с ухудшением СН и сердечно-сосудистую смертность на 22% (27,5 события против 34,5 события на 100 пациенто-лет, $n=1088$, ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,99; $p=0,042$). Для предотвращения одной первичной конечной точки необходимым являлось лечить сакубитрилом/валсартаном в течение года 14 пациентов, что говорит о высокой клинической эффективности препарата. Сакубитрил/валсартан также снижал риск госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 24% ($n=1088$, ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97; $p=0,029$). Значимое снижение риска для первичной конечной точки также наблюдалось в объединенном анализе, включающем всех участников двух исследований ($n=5262$, ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98; $p=0,027$). В объединенном анализе всех участников двух исследований статистическая значимость достигнута к 9-му дню после рандомизации, однако польза от лечения оказалась выше у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ (ОР 0,78, 95% ДИ 0,66–0,91) по сравнению с теми, у кого ФВ ЛЖ $> 60\%$ (ОР 1,09, 95% ДИ 0,86–1,40; $p_{\text{для взаимодействия}}=0,021$). У пациентов с недавним ухудшением СН наибольший эффект от лечения наблюдался также при ФВ ЛЖ $\leq 60\%$.

Вторичные конечные точки. Сакубитрил/валсартан ассоциировался с более низкими показателями почечной комбинированной конечной точки в первичном объединенном анализе ($n=1088$, ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,05; $p=0,080$) и объединенном анализе всех участников ($n=5262$, ОР 0,60, 95% ДИ 0,44–0,83; $p=0,002$). В первичном объединенном анализе сакубитрил/валсартан снижал риск ухудшения функции почек, определяемого как повышение сывороточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл и ухудшение СКФ $\geq 25\%$ ($n=1088$, ОШ 0,71, 95% ДИ 0,54–0,94; $p=0,017$). В объединен-

ном анализе всех участников сакубитрил/валсартан имел более низкий риск ухудшения функции почек по сравнению с валсартаном (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,63–0,82; $p<0,001$), но повышал риск симптоматической гипотензии (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,31–1,72; $p<0,001$). Сакубитрил/валсартан статистически значимо снижал риск ухудшения СН и смерти от всех причин в первичном объединенном анализе ($n=1088$, ОР 0,77, 95% ДИ 0,61–0,97; $p=0,028$) и в объединенном анализе всех участников ($n=5262$, ОР 0,87, 95% ДИ 0,77–0,99; $p=0,030$) [31].

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF показывает эффективность раннего назначения сакубитрила/валсартана после эпизода обострения СН у пациентов с СНунФВ или СНсФВ. Объединенный анализ всех участников показал преимущества лечения сакубитрилом/валсартаном независимо от давности ухудшения СН. Большая мощность позволила повысить точность и обосновать положительный эффект лечения сакубитрилом/валсартаном в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СНунФВ или СНсФВ.

Клинический пример. Декомпенсация СНсФВ

Пациентка К. 72 лет госпитализирована с жалобами на прогрессирующую одышку, возникающую при повседневной деятельности. В течение недели у больной отмечаются ортопноэ, нарастание отеков нижних конечностей.

Анамнез заболевания: повышение артериального давления (АД) регистрируется с 50 лет с максимальными цифрами до 200/110 мм рт. ст. Длительное время гипотензивную терапию не принимала, чувствовала себя удовлетворительно. Около 5 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, принимает метформин по 850 мг 2 раза в день. В последние 3 года отмечает появление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, утомляемость, периодические отеки нижних конечностей. При компьютерной томографической ангиографии от 2021 г. гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. Тогда же выполнялась эхокардиография, выявлено увеличение левого предсердия (ЛП), давления наполнения ЛЖ, ФВ ЛЖ – 55%.

Постоянно принимает биспролол 2,5 мг/сут, эналаприл 10 мг 2 раза в сутки, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, метформин 850 мг 2 раза в сутки.

Физикальное обследование: рост – 164 см, масса тела – 92 кг, индекс массы тела – 34 кг/м². Кожные покровы бледные, набухание яремных вен, симметричные отеки стоп и голеней до средней трети. АД – 160/98 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – ЧСС – 86 уд/мин. Дыхание ослабленное, влажные хрипы в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на легочной артерии. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги.

Инструментальное и лабораторное обследование:

Электрокардиография – ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин, отклонение электрической оси влево, вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ, стрейн-синдром (косонисходящая депрессия ST и отрицательные T в I, II, aVL, грудных отведениях); **рис. 1.**

Рентгенография органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких 2-й степени.

Эхокардиография – увеличение размеров ЛП – 94 мл, гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 128 г/м²). Повышение давления наполнения ЛЖ (отношение E/e_{ср} – 16). Локальных нарушений сократимости не выявлено. ФВ ЛЖ – 54%. Признаки легочной гипертензии – среднее давление в легочной артерии 40 мм рт. ст. (**рис. 2**).

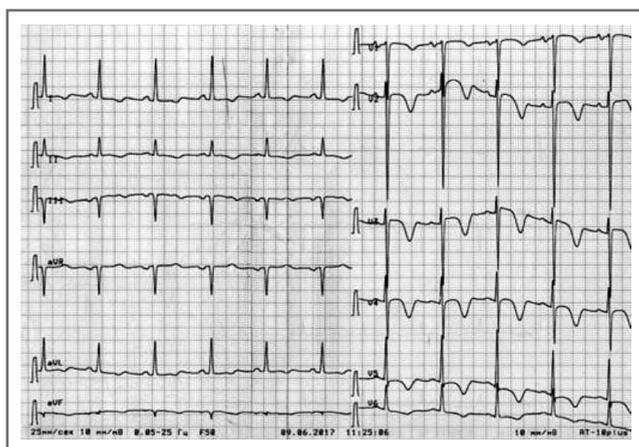


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки К., 72 года. Ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин, отклонение электрической оси влево, voltaжные критерии гипертрофии ЛЖ, стрейн-синдром (косонисходящая депрессия ST и отрицательные T в I, II, aVL, грудных отведениях).

Fig. 1. ECG of patient K., 72 years old.

Sinus rhythm, heart rate 65 bpm, left axis deviation, the voltage criteria for left ventricular hypertrophy, and strain pattern (downsloping ST depression and negative T wave at I, II, AVL, and precordial leads).

Офтальмолог – гипертоническая ангиопатия, Salus III.

При оценке лабораторных анализов обращает на себя внимание повышение концентрации NT-proBNP до 1254 пг/мл. Уровень креатинина составил 98 мкмоль/л, СКФ – 51 мл/мин/1,73 м², калий – 4,3 ммоль/л, глюкоза крови – 6,8 ммоль/л.

Диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. АГ 3-й степени. Риск 4 (очень высокий). Гипертоническое сердце. Хроническая СНсФВ ЛЖ, функциональный класс III по NYHA. Хроническая болезнь почек 3а стадии. Сахарный диабет 2-го типа, легкая форма в стадии компенсации. Алиментарное ожирение 1-й степени.

Клиническая симптоматика пациентки обусловлена декомпенсацией СНсФВ ЛЖ. Учитывая наличие симптомов и признаков СН, ФВ ЛЖ > 50%, объективных признаков структурных и функциональных аномалий сердца (диастолическая дисфункция ЛЖ, повышение давления наполнения ЛЖ), а также повышение уровня NT-proBNP, диагноз СНсФВ не вызывает сомнений. Диагноз ИБС исключен ранее в ходе обследования, развитие СН, вероятнее всего, обусловлено длительно протекающей и плохо контролируемой АГ. Учитывая декомпенсацию СН, начата активная мочегонная терапия – фуросемид 40 мг внутривенно, спиронолактон 100 мг/сут. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначена профилактическая доза эноксапарина 40 мг подкожно 1 раз в сутки. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки через 5 дней нарушения легочной гемодинамики регрессировали. В рамках госпитализации с целью улучшения прогноза заболевания принято решение о назначении сакубитрила/валсартана. Ранее пациентка находилась на терапии эналаприлом 20 мг/сут, поэтому перед назначением сакубитрила/валсартана соблюден период вымывания не менее 36 ч после отмены эналаприла. Учитывая нарушение функции почек, стартовая доза сакубитрила/валсартана составляла 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день. На фоне лечения до-

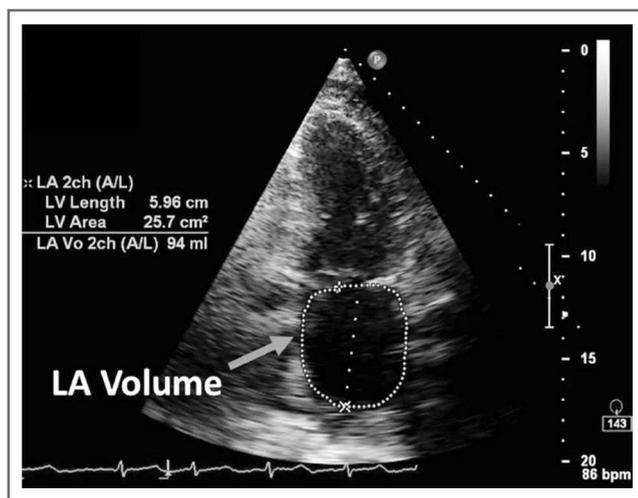


Рис. 2. Пациентка К., 72 года. Апикальная двухкамерная позиция, измерение объема ЛП.

Fig. 2. Patient K., 72 years old. Apical two-chamber position, left atrial volume measurement.

стигнута компенсация СН, пациентка выписана из стационара на терапии:

- 1) сакубитрил/валсартан 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в сутки;
- 2) бисопролол 2,5 мг/сут;
- 3) эплеренон 25 мг/сут;
- 4) торасемид 10 мг/сут;
- 5) метформин 850 мг 2 раза в сутки;
- 6) дапаглифлозин 10 мг/сут.

Через 2 нед после назначения сакубитрила/валсартана уровень креатинина – 102 мкмоль/л, СКФ – 49 мл/мин/1,73 м², калий – 4,5 ммоль/л. АД – 140/84 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. Отмечает уменьшение одышки, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Доза сакубитрила/валсартана увеличена до 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в день.

Повторный визит через 2 нед: уровень креатинина 108 мкмоль/л, СКФ – 46 мл/мин/1,73 м², калий – 4,4 ммоль/л. АД – 132/80 мм рт. ст., ЧСС – 70 уд/мин. Данных за ухудшение СН при осмотре не выявлено. Доза сакубитрила/валсартана увеличена до целевой – 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день.

Повторный визит через 2 нед: уровень креатинина 101 мкмоль/л, СКФ – 50 мл/мин/1,73 м², калий – 4,3 ммоль/л, отмечено снижение уровня NT-proBNP до 735 пг/мл (исходный уровень NT-proBNP – 1254 пг/мл). АД – 124/76 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. При осмотре признаков задержки жидкости не выявлено, доза торасемида уменьшена до 5 мг/сут. Пациентке рекомендовано продолжение терапии с периодическими визитами к специалисту. Контроль лабораторных показателей каждые 4 мес.

Практическое применение сакубитрила/валсартана

Показаниями для назначения сакубитрила/валсартана являются СН и эссенциальная АГ¹. Пациентам с СНунФВ или СНсФВ с эпизодом декомпенсации СН назначение сакубитрила/валсартана возможно во время госпитализации, после стабилизации состояния. В исследовании PARAGLIDE-HF стабилизацию состояния определяли как

¹Общая характеристика лекарственного препарата Юпериио® РУ ЛП-№(002132)-(PF-RU) от 07.04.2023. Режим доступа: 131-02001_Uperio_SmPC_0002_v2_final.pdf (novartis.com). Ссылка активна на 01.09.2023.

САД ≥ 100 мм рт. ст., отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков, отсутствие внутривенных вазодилаторов в течение последних 6 ч, отсутствие инотропной поддержки в течение последних 24 ч [28].

Для минимизации риска ангионевротического отека необходимо обеспечить период вымывания не менее 36 ч после отмены терапии иАПФ. Перед началом лечения необходима оценка функции почек и уровня электролитов. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) сакубитрил/валсартан может применяться с осторожностью. Противопоказаниями к применению сакубитрила/валсартана являются ангионевротический отек в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или БРА, нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлда–Пью), билиарный цирроз и холестаза, беременность/риск беременности и период грудного вскармливания, возраст младше 18 лет* [2, 3].

Рекомендуемая начальная доза сакубитрила/валсартана составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, которые ранее не принимали иАПФ/БРА или принимали данные препараты в низкой дозе, а также у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлда–Пью) стартовая доза сакубитрила/валсартана составляет 50 мг (25,7 мг + 25,3 мг) 2 раза в день. Целевая доза сакубитрила/валсартана – 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в день. Титрация (удвоение дозы) препарата проводится под контролем переносимости с интервалом не менее 2 нед. Необходимо стремиться к целевой дозе препарата, если это невозможно, то к максимально переносимой дозе. Контроль уровня калия, креатинина показан через 1–2 нед после начала лечения/повышения дозы препарата, далее каждые 4 мес¹ [2, 3].

Бессимптомное снижение АД обычно не требует изменения терапии. Головокружение, предобморочные состояния являются частым явлением и нередко проходят со временем. Необходимо пересмотреть потребность в других вазодилаторах и по возможности уменьшить дозу или прекратить их прием, исключить устранимые причины возникновения артериальной гипотензии (например, гиповолемию). Если нет признаков задержки жидкости, возможно уменьшение дозы диуретиков [3].

Некоторое повышение уровня мочевины, креатинина и калия, как и для других препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, возможно после назначения сакубитрила/валсартана. Если увели-

чение небольшое и бессимптомное, никаких действий не требуется. При значительном повышении уровня креатинина или калия, которое сохраняется при коррекции дозы сопутствующих препаратов, дозу сакубитрила/валсартана следует уменьшить и повторно оценить биохимический анализ крови через 1–2 нед. Для повышения безопасности лечения необходимо избегать пищевые добавки, содержащие калий (например, пищевая соль с добавлением калия), калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), препараты, содержащие калий, нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, триметоприм, сульфаметоксазол + триметоприм)¹ [2, 3].

Заключение

Объединенный анализ PARAGLIDE-HF и PARAGON-HF показал снижение риска госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых и почечных осложнений при применении сакубитрила/валсартана у пациентов с СНунФВ или СНсФВ. Наибольшая польза наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ ниже нормы (ФВ ЛЖ $< 60\%$). Сакубитрил/валсартан эффективен как у пациентов со стабильным течением СН, так и у больных после недавней декомпенсации.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений
 β -АБ – β -адреноблокаторы
BNP – мозговой натрийуретический пептид
IQR (InterQuartile range) – межквартильный интервал
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона
NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
SD – Standard Deviation (стандартное отклонение)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. DOI:10.1093/cvr/cvac013
- Хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1. Ссылка активна на 07.09.2023 [Chronic heart failure, clinical recommendations of the Russian Ministry of Health, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1. Accessed: 07.09.2023 (in Russian)].
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
- Talha KM, Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2022;45 Suppl. 1(Suppl. 1):S31-39. DOI:10.1002/clc.23846
- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16. DOI:10.1038/s41569-021-00605-5
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ehf.813
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Joseph P, Dokainish H, McCready T, et al; G-CHF Investigators. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63. DOI:10.1016/j.ahj.2020.06.002
- Zhirov I, Srafronova N, Osmolovskaya Y, et al. Predictors of Unfavorable Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Concomitant Heart Failure with Different Ejection Fractions: RIF-CHF Register One-Year Follow-Up. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1692104. DOI:10.1155/2019/1692104
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.074
- Shiga T, Suzuki A, Haruta S, et al; HIJ-HF II Investigators. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail*. 2019;6(3):475-86. DOI:10.1002/ehf2.12418
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016:25:2
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242-54. DOI:10.1002/ehf.890
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. DOI:10.1002/ehf.566
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Сердечная недостаточность*. 2014;15(2):67-75 [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Heart Failure Journal*. 2014;15(2):67-75 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2014.2.1934
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61227-6
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908655
- Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):245-54. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.003
- Kristensen SL, Jhund PS, Køber L, et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):478-86. DOI:10.1016/j.jchf.2015.01.014
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2020;8(5):372-81. DOI:10.1016/j.jchf.2020.03.002
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-72. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.018
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. DOI:10.1056/NEJMoa1812851
- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of the PARAGLIDE-HF Trial: Sacubitril/Valsartan vs Valsartan in HFmrEF and HFpEF With a Worsening Heart Failure Event. *J Card Fail*. 2023;29(6):922-30. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.02.001
- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al; PARAGLIDE-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(1):1-12. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.019
- Fudim M, Khan MS, Paracha AA, et al. Targeting Preload in Heart Failure: Splanchnic Nerve Blockade and Beyond. *Circ Heart Fail*. 2022;15(3):e009340. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009340
- Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J*. 2023;ehad344. DOI:10.1093/eurheartj/ehad344



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 07.09.2023

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан

В.Д. Закиев[✉], Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В данной статье рассматривается роль телмисартана и азилсартана как самых сильных сартанов по своему антигипертензивному эффекту в современной кардиологической практике. Азилсартан и в особенности телмисартан обладают выраженной органопротекцией и превосходят другие антигипертензивные средства в отношении снижения артериального давления. Однако влияние азилсартана на жесткие конечные точки не изучалось, в то время как эффективность телмисартана оценивалась во множестве клинических исследований, включая 3 крупных рандомизированных клинических исследования с участием нескольких тысяч пациентов. В статье также представлены расчеты, свидетельствующие об экономической эффективности телмисартана по сравнению с азилсартаном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, азилсартан, фармакоэкономика

Для цитирования: Закиев В.Д., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: фокус на телмисартан и азилсартан. Терапевтический архив. 2023;95(9):810–817. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202423

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on telmisartan and azilsartan.

A review

Vadim D. Zakiev[✉], Yulia V. Kotovskaya, Olga N. Tkacheva

Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system is one of the main pathogenetic mechanisms underlying cardiovascular diseases at all stages of the cardiovascular continuum. This article discusses the role of telmisartan and azilsartan as the most powerful sartans in modern cardiology. Azilsartan and especially telmisartan have a significant organoprotection and are superior to other antihypertensive drugs in terms of lowering blood pressure. However, the effect of azilsartan on hard endpoints has not been studied while the efficacy of telmisartan on hard endpoints has been evaluated in plenty clinical trials including 3 large randomized clinical trials with several thousand patients. The article also presents calculations showing the better cost-effectiveness of telmisartan compared to azilsartan.

Keywords: arterial hypertension, telmisartan, azilsartan, pharmacoeconomics

For citation: Zakiev VD, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on telmisartan and azilsartan. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):810–817. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202423

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, в связи с чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), или сартаны, являются важными компонентами лечения ССЗ [1]. Первый БРА, используемый в клинической практике, – лозартан – открыт в 1986 г. и применяется в клинике с 1995 г. [2]. В настоящее время в России помимо лозартана зарегистрировано еще 8 пред-

ставителей этого класса: азилсартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, фимасартан, эпросартан [3].

Различные метаанализы показали эффективность сартанов не только для снижения уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), но и для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и смерти, инсультов [4–7]. Кроме этого, БРА превосходят другие классы гипотензивных лекарственных средств (ЛС) по способности снижать массу миокарда левого желудочка, что также отражается

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Закиев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-1628-5093

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». ORCID: 0000-0002-4193-688X

[✉]Vadim D. Zakiev. E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727

Yulia V. Kotovskaya. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Olga N. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-4193-688X

на исходах [8]. Сартаны и ИАПФ обладают сопоставимой эффективностью по снижению риска сердечно-сосудистых событий [9, 10]. Использование сартанов может ассоциироваться с более низким риском смерти у пациентов с острой почечной недостаточностью [11] и более низким риском острого почечного повреждения у пациентов после большого оперативного вмешательства [12].

Безусловно, речь идет о класс-эффектах сартанов, однако между ними имеются клинико-фармакологические различия, которые определяют их эффективность и выбор терапии в конкретном случае. В данной статье речь пойдет о двух лидерах по антигипертензивному эффекту среди сартанов – телмисартане и азилсартане.

Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики телмисартана и азилсартана

Механизм действия всех сартанов схожий: ингибирование рецепторов к ангиотензину (АТ) 1-го типа. Средство телмисартана и азилсартана к АТ-рецепторам 1-го типа значительно больше сродства к АТ-рецепторам 2-го типа и больше, чем у лозартана [13]. Кроме этого, телмисартан и азилсартан превосходят другие сартаны по силе связывания с АТ-рецепторами. В эксперименте установлено, что потенциал ингибирования связывания АТ с рецептором у азилсартана и телмисартана в несколько раз выше, чем у ирбесартана [14].

Помимо воздействия на рецепторы к АТ телмисартан является частичным агонистом PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени, дислипидемии. Кроме того, описаны противовоспалительные эффекты сартанов, реализующиеся посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в плазме пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [15, 16]. Имеются данные, что телмисартан уменьшает инсулинорезистентность [17–19] и висцеральный жир [18, 20]. Данные метаанализа N. Saksomboon и соавт. свидетельствуют о более значимом влиянии телмисартана по сравнению с другими сартанами на улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с АГ и резистентностью к инсулину или СД, что подтверждает снижение уровня глюкозы в плазме натощак и повышение уровня адипонектина [21]. По данным другого метаанализа, телмисартан связан со статистически значимым снижением процентных изменений уровней инсулина и HOMA-IR по сравнению с другими гипотензивными ЛС [22].

Телмисартан является активным веществом. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Эффект препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч¹. Телмисартан имеет больший индекс сглаживания по сравнению с другими сартанами (рис. 1) [23]. Индекс сглаживания позволяет оценить как степень суточного снижения артериального давления (АД), так и характер его распределения в течение всего периода регистрации АД. Чем эффективнее и постояннее терапевтический эффект

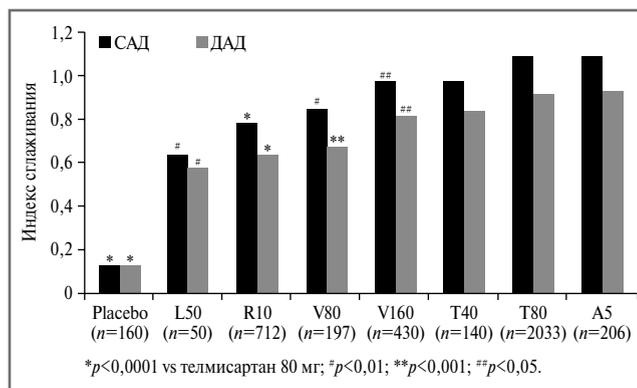


Рис. 1. Сравнение 24-часовых индексов сглаживания амбулаторных САД и ДАД для семи антигипертензивных ЛС и плацебо. Данные основаны на девяти исследованиях с участием 3928 пациентов, получавших монотерапию. А5 – амлодипин 5 мг; L50 – лозартан 50 мг; R10 – рамиприл 10 мг; T40 – телмисартан 40 мг; T80 – телмисартан 80 мг; V80 – валсартан 80 мг; V160 – валсартан 160 мг [23].

Fig. 1. Comparison of 24-hour out-patient systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) smoothness indices for seven antihypertensive drugs and placebo. Data are based on nine studies involving 3,928 subjects receiving monotherapy.

A5 – amlodipine 5 mg; L50 – losartan 50 mg; R10 – ramipril 10 mg; T40 – telmisartan 40 mg; T80 – telmisartan 80 mg; V80 – valsartan 80 mg; V160 – valsartan 160 mg [23].

в течение интервала дозирования (т.е. чем больше среднее снижение АД и чем меньше межчасовые различия в снижении АД, вызванном лечением), тем выше значение индекса. Значение индекса сглаживания больше 1 указывает на значительное, при этом постоянное снижение АД. Также показано, что индекс сглаживания коррелирует с регрессией массы левого желудочка и является независимым предиктором изменений толщины стенки сонной артерии, вызванных антигипертензивной терапией [23, 24]. Данных о значении индекса сглаживания азилсартана в опубликованной литературе не обнаружено.

Азилсартан в России представлен в форме азилсартана медоксомила, который является пролекарством. После приема внутрь азилсартана медоксомил во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта карбоксиметиленбутенолидазой превращается в активный метаболит азилсартан².

Согласно инструкции по медицинскому применению и телмисартан, и азилсартан применяются 1 раз в сутки, что обеспечивает контроль АД на протяжении суток. Однако при этом период полувыведения телмисартана в 2 раза больше азилсартана и составляет около 24 ч, что обеспечивает стойкий клинический эффект на протяжении более чем суток¹.

Телмисартан почти полностью имеет печеночный путь выведения в отличие от азилсартана, у которого 42% составляет почечный клиренс (табл. 1). Такое различие в фармакокинетике делает возможным применение телмисартана у пациентов с хронической болезнью почек, за исключением тяжелой хронической болезни почек.

¹Инструкция по медицинскому применению Телмиста®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ff3da6e-19c8-4227-bc1e-7bf27aea3e89. Ссылка активна на 15.07.2023.

²Инструкция по медицинскому применению Эдарби®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d7711d78-8703-4718-b975-a6530c7964da. Ссылка активна на 15.07.2023.

Таблица 1. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности сартанов на основе инструкции по медицинскому применению**Table 1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of sartans based on the product information**

МНН	Доза, мг	Кратность приема, раз в сутки	Биодоступность, %	Распределение	$T_{1/2}$, ч	T_{max} , ч	Выведение печень/почки, %
Телмисартан	40–80	1	50	500 л	>20	3	98/0
Азилсартана медоксомил	20–80	1	60	16 л	11	1,5–3	55/42
Кандесартана цилекситил	8–32	1	40	0,1 л/кг	9	3–4	66/33
Эпросартан	600	1	13	13 л	5–9	1–2	90/7
Ирбесартан	150–300	1	60–80	53–93 л	1–15	1,5–2	80/20
Лозартан	12,5–150	1	33	34 л	6–9	3–4	58/35
Олмесартана медоксомил	10–40	1	26	16–29 л	10–15	2	60/40
Валсартан	40–320	1 или 2 в зависимости от показания	23	17 л	7	2–4	83/13

Примечание. $T_{1/2}$ – период полувыведения (ч), T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови (ч).

Важным свойством ЛС является липофильность, т.е. способность ЛС проникать через клеточные мембраны и, соответственно, влиять на такие процессы, как абсорбция при пероральном приеме или проникновение в ткани, включая головной мозг [25]. Все сартаны являются липофильными агентами, однако телмисартан – самый липофильный из них [26]. Липофильность является важным фактором, обеспечивающим не только системную, но и местную (тканевую) блокаду ренин-ангиотензиновой системы, плейотропные эффекты ЛС. Выраженная липофильность обеспечивает органопротективные свойства телмисартана, что особенно важно у коморбидных пациентов с СД, АГ, перенесенным инфарктом или инсультом.

Антигипертензивная эффективность телмисартана и азилсартана

Основное показание для использования как телмисартана, так и азилсартана – это АГ. Оба международных непатентованных наименования (МНН) превосходят по эффективности большинство ИАПФ. В исследовании PRISMA I, проведенном в Европе и Южной Африке, телмисартан обеспечивал лучший контроль АД по сравнению с рамиприлом. Примечательно, что эта разница наблюдалась на протяжении всех периодов 24-часового интервала дозирования и приводила к большему снижению САД и ДАД в течение последних 6 ч ($p < 0,001$) [27]. Влияние ЛС на снижение АД в течение последних 6 ч режима дозирования особенно важно, так как именно в эти часы пациенты находятся в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых событий. Похожие результаты зарегистрированы и в исследовании PRISMA II (США и Канада) [28]. Объединенный анализ исследований PRISMA I и II также показал, что снижение среднего 24-часового САД и ДАД оказалось значительно выше при приеме телмисартана, чем при приеме рамиприла (-14,1/-9,6 мм рт. ст. против -11,1/-7,2 мм рт. ст. соответственно), а также отмечалось превосходство телмисартана над рамиприлом в течение последних 6 ч режима дозирования: разница – 4,8/3,3 мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$) [29]. Телмисартан в целом лучше рамиприла влиял на вариабельность АД [30]. Похожие результаты получены при сравнении телмисартана с лизиноприлом как в монотера-

пии, так и в составе комбинированной терапии с гидрохлортиазидом, при этом отмечалось меньшее количество побочных эффектов в группе телмисартана [31]. Телмисартан по данным ряда метаанализов также превосходил некоторые другие сартаны по антигипертензивному эффекту [32–36]. Помимо этого телмисартан по влиянию на величину утреннего подъема АД не уступал амлодипину (рис. 2) [33, 37, 38], обладающему наибольшей доказательной базой в плане вариабельности АД и, соответственно, утренних подъемов АД [39–41]. Величина утреннего подъема АД – важный показатель, поскольку имеется связь между величиной утреннего подъема АД и возникновением сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. По данным метаанализа, в утренние часы (между 06:00 и 12:00) относительный риск острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти на 40 и 29% соответственно выше по сравнению с остальной частью дня [42], а инсульта – на 39% [43].

В исследовании G. Vöppner и соавт. ($n=884$) азилсартан так же, как и телмисартан, превосходил рамиприл в плане снижения АД [44]. По данным регистра EARLY в группе азилсартана отмечалось больше пациентов, достигших целевых значений АД < 140/90 мм рт. ст., по сравнению с ИАПФ (61,1% против 56,4%; $p < 0,05$) [45]. Азилсартан также превосходит другие БРА в способности снижать АД. Это подтверждается данными как отдельных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [46–50], так и метаанализов [35, 51–55]. В прямых сравнениях телмисартана и азилсартана в группе азилсартана отмечалось более значимое снижение АД. Например, в исследовании M. Garg и соавт. несмотря на то, что телмисартан снижал АД в большей степени через 4 нед (-32,4±0,21 мм рт. ст. против -30,69±0,33 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), через 12 нед в группе азилсартана отмечалось более значимое снижение АД (-39,69±1,09 мм рт. ст. против -36,84±1,07 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) [56]. Вместе с тем в ряде других исследований снижение АД оказалось сопоставимо в группах телмисартана и азилсартана в эквивалентных дозах (рис. 3) [57–60]. Таким образом, основываясь на всех доступных данных, можно заключить, что азилсартан и телмисартан имеют сопоставимую антигипертензивную эффективность.

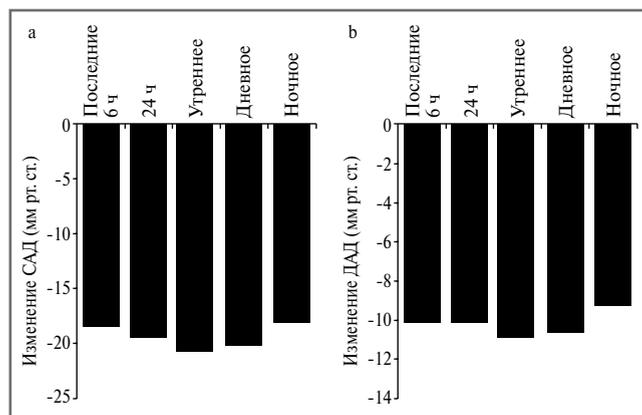


Рис. 2. Средние изменения уровня АД от исходного уровня через 14 нед в разные периоды дня в (а) САД и (б) ДАД при приеме телмисартана 80 мг плюс гидрохлоротиазид 12,5 мг; $n=448$ (рис. адаптирован из статьи S. Neldam и соавт. [37]).

Fig. 2. Mean changes from baseline at 14 weeks at different times of the day in (a) SBP and (b) DBP with telmisartan 80 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg; $n=448$ (Figure adapted from S. Neldam et al. [37]).

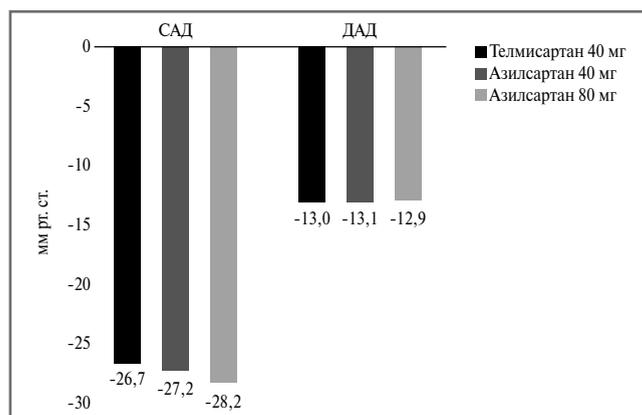


Рис. 3. Сравнительный эффект телмисартана и азилсартана на снижение САД и ДАД через 6 нед по сравнению с исходным. Значение p (для САД и ДАД): телмисартан 40 мг против азилсартан 40 мг $>0,05$, телмисартан 40 мг против азилсартан 80 мг $>0,05$ [57].

Fig. 3. Comparative effect of telmisartan and azilsartan on the decrease from baseline in SBP and DBP at 6 weeks. p -Value for SBP and DBP: telmisartan 40 mg vs. azilsartan 40 mg >0.05 , telmisartan 40 mg vs. azilsartan 80 mg >0.05 [57].

Органопротективные эффекты телмисартана и азилсартана

Наиболее широко подтверждены органопротективные свойства телмисартана. Он оказывает существенное влияние на поражение органов-мишеней. Например, в исследовании ONTARGET телмисартан приводил к значимому регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [61]. Имеются данные, что телмисартан уменьшает ГМЛЖ в большей степени, чем рамиприл [62] и карведилол [63]. В исследовании TRANSCEND в группе телмисартана отмечалась меньшая частота новых случаев ГЛЖ на 37% по сравнению с плацебо [64]. Кроме этого, на фоне приема

телмисартана отмечается уменьшение сосудистой жесткости [65]. Телмисартан обладает выраженными нефропротективными свойствами. По данным метаанализа 20 РКИ с участием большого числа пациентов с СД, телмисартан показал эффективность в снижении и профилактике протеинурии. Телмисартан в большей степени снижал альбуминурию и отношение альбумина к креатинину в моче по сравнению с другими БРА, ИАПФ и другими антигипертензивными препаратами [66]. Нефропротективный эффект отмечался даже у нормотензивных пациентов с СД [67]. Имеются данные о том, что телмисартан снижал риск развития деменции у пациентов с АГ и СД по сравнению с другими БРА [68].

По данным небольшого исследования, азилсартан так же, как и телмисартан, снижает ГМЛЖ [69] и обладает нефропротективными свойствами [70, 71]. Например, по данным крупного многоцентрового наблюдательного исследования, выполненного на территории России и Казахстана, у пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² установлено статистически значимое увеличение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) [71]. Таким образом, данные об органопротективных свойствах азилсартана ограничены небольшим количеством исследований.

Влияние телмисартана и азилсартана на жесткие конечные точки

Несмотря на существенное снижение азилсартаном АД, превосходящее другие антигипертензивные ЛС, влияние азилсартана на жесткие конечные точки не изучалось. Влияние телмисартана на жесткие конечные точки оценивалось в 3 крупных РКИ: ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) [72], Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) [64] и PReventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS) [73].

В исследовании ONTARGET телмисартан среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска оказался не хуже рамиприла в отношении первичной конечной точки (комбинированная конечная точка, состоящая из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности) и комбинированной конечной точки, состоящей из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [72]. Эта конечная точка соответствовала первичной конечной точке в исследовании рамиприла против плацебо – HOPE [74]. Следует отметить, что рамиприл в какой-то степени считается эталонным ИАПФ ввиду его достаточной и стабильной эффективности в исследовании HOPE среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и др.) [74]. В исследовании TRANSCEND включались пациенты с переносимостью ИАПФ и высоким сердечно-сосудистым риском, которые рандомизированы в группу телмисартана и плацебо. В результате этого исследования отмечалось статистически значимое снижение риска конечной точки, соответствующей первичной конечной точке исследования HOPE (относительный риск – ОР 0,87, 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–1,00; $p=0,048$) [64]. В исследовании PROFESS среди 20 332 пациентов с ишемическим инсультом телмисартан показал статистически незначимое снижение повторного инсульта по сравнению

Таблица 2. Затраты на терапию лекарственными препаратами телмисартана и азилсартана медоксомила
Table 2. Costs of therapy with telmisartan and azilsartan medoxomil

МНН	Торговое название	Форма выпуска	Средняя цена за 1 упаковку*, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Снижение САД по сравнению с исходным через 12 нед**, мм рт. ст.	Средняя доза в исследовании**, мг	Суммарная доза за 12 нед, мг	Доза препарата на снижение 1 мм рт. ст. через 12 нед, мг	Стоимость снижения САД на 1 мм рт. ст., руб.
Телмисартан 40 мг	Телмиста®, КРКА	Таблетки п/обл 40 мг №28	373,93	0,33	-36,84±1,07	55,2	4636,8	125,9	41,6
Азилсартана медоксомил 40 мг	Эдарби®, АО Нижфарм	Таблетки п/обл 40 мг №28	873,14	0,78	-39,69±1,09	51,6	4334,4	109,2	85,2
Телмисартан 80 мг	Телмиста®, КРКА	Таблетки п/обл 80 мг №28	513,97	0,23	-36,84±1,07	55,2	4636,8	125,9	29,0
Азилсартана медоксомил 80 мг	Эдарби®, АО Нижфарм	Таблетки п/обл 80 мг №28	1336,16	0,6	-39,69±1,09	51,6	4334,4	109,2	65,5

Примечание. П/обл – покрытие пленочной оболочкой; *по данным интернет-ресурса с открытым доступом www.pharmindex.ru на 15.07.2023; **по данным исследования M. Garg и соавт. [56].

с плацебо (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,04), а также комбинированной конечной точки, состоящей из смерти от сердечно-сосудистых причин, повторного инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (ОР 0,94, 95% ДИ 0,87–1,01) [73]. Предварительно запланированный анализ объединенных данных исследований PROfESS и TRANSCEND продемонстрировал значимое снижение риска комбинированной конечной точки, состоящей из смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,98; $p=0,013$) у пациентов, получавших телмисартан, по сравнению с плацебо [73].

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска независимо от уровня АД телмисартан уменьшает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо и не хуже рамиприла. Учитывая более значимое снижение АД и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с рамиприлом, телмисартан является более предпочтительным средством.

Телмисартан и азилсартан в клинической практике

Исходя из представленных данных, мы видим, что телмисартан и азилсартан являются самыми сильными сартанами в отношении их гипотензивного эффекта. Использование более сильных сартанов – телмисартана и азилсартана – выглядит интересной стратегией для достижения строгих целевых значений АД. Однако с точки зрения доказательной медицины использование телмисартана более оправданно ввиду наличия доказательств его влияния на жесткие конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.) [64, 72, 73]. Это факт отображен в расширении показаний для телмисартана в инструкции по медицинскому применению: в отличие от азилсартана, который зарегистрирован только для лечения эссенциальной гипертензии, телмисартан заре-

гистрирован также и для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с ССЗ атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий) и/или у пациентов с СД 2-го типа с поражением органов-мишеней³.

С 2017 г. на российском фармацевтическом рынке имеются препараты телмисартана – Телмиста® (телмисартан), Телмиста® Н (фиксированная комбинация телмисартана и гидрохлортиазида) и Телмиста® АМ (фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина), производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения. Эффективность и безопасность лекарственных препаратов Телмиста® Н и Телмиста® АМ у пациентов с эссенциальной АГ в России продемонстрированы в крупном проспективном исследовании ON TIME ($n=13\ 647$) [75]. По произведенным нами расчетам, препарат Телмиста® обладает большей экономической эффективностью по сравнению с азилсартана медоксомилом (табл. 2). В основу расчетов взяты данные о снижении САД через 12 нед после начала терапии [56]. Для расчета использовались данные о средней стоимости препаратов интернет-ресурса с открытым доступом www.pharmindex.ru, актуальные на 15.07.2023. По результатам произведенных расчетов затраты на снижение 1 мм рт. ст. через 12 нед на терапии телмисартаном в 2 раза меньше, чем на терапии азилсартана медоксомилом. Это справедливо как для дозировки 40, так и 80 мг. Таким образом, мы видим, что применение препарата Телмиста® (телмисартан) имеет экономическое преимущество над Эдарби® (азилсартана медоксомил).

Заключение

Как известно, снижение САД на 10 мм рт. ст. ассоциировано со снижением риска развития ишемической болезни сердца на 20%, инсульта – на 17%, сердечной недостаточности – на 27% и смерти от любой причины – на 13% [76], поэтому достижение целевых значений АД у каждого па-

³Инструкция по медицинскому применению Телмиста®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ff3da6e-19c8-4227-bc1e-7bf27aea3e89. Ссылка активна на 15.07.2023.

циента является важной задачей как отдельного врача, так и системы здравоохранения в целом. Сартаны – отличный инструмент для длительного управления АД ввиду их эффективности и хорошей переносимости, а телмисартан и азилсартан – лидеры по антигипертензивному эффекту среди блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Телмисартан обладает значительно большей доказательной базой, в том числе препарат Телмиста® (телмисартан КРКА) и его фиксированные комбинации широко изучены на российской популяции пациентов как в наблюдательном исследовании реальной клинической практики с участием более 13,5 тыс. пациентов [75], так и в рамках клинического исследования [77]. Расчет фармакоэкономических показателей продемонстрировал существенно большую доступность препарата Телмиста® по сравнению с Эдарби® (азилсартан), что в конечном итоге позволит обеспечить лучший контроль АД и снижение сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации.

Таким образом, несмотря на то, что телмисартан и азилсартан сопоставимы по гипотензивному эффекту, телмисартан обладает большей доказательной базой в отношении органопroteкции и является более доступным антигипертензивным препаратом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АТ – ангиотензин
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛС – лекарственное средство
МНН – международное непатентованное наименование
ОР – относительный риск
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mehta JK, Kaur G, Buttar HS, et al. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Front Physiol.* 2023;14:1034170. DOI:10.3389/fphys.2023.1034170
- Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov.* 2006;1(6):609-18. DOI:10.1517/17460441.1.6.609
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 15.07.2023 [State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.07.2023 (in Russian)].
- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362(9395):1527-35. DOI:10.1016/s0140-6736(03)14739-3
- Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(2):131-40. DOI:10.2165/00129784-200505020-00007
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665. DOI:10.1136/bmj.b1665
- Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921618. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41-6. DOI:10.1016/s0002-9343(03)00158-x
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(13):1474-82. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.058
- Wu VC, Lin YF, Teng NC, et al. Angiotensin II Receptor Blocker Associated With Less Outcome Risk in Patients With Acute Kidney Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:714658. DOI:10.3389/fphar.2022.714658
- Yang SY, Huang TM, Lai TS, et al. Nsarf Study Group. Angiotensin II Receptor Blockers but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Are Associated With a Reduced Risk of Acute Kidney Injury After Major Surgery. *Front Pharmacol.* 2021;12:662301. DOI:10.3389/fphar.2021.662301
- Zaiken K, Cheng JW. Azilsartan medoxomil: a new Angiotensin receptor blocker. *Clin Ther.* 2011;33(11):1577-89. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.10.007
- Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(3):801-8. DOI:10.1124/jpet.110.176636
- Westerink J, Visseren F. Cardiovascular Pharmacological and nonpharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10(13):18. DOI:10.1186/1475-2840-10-13
- Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3627-35. DOI:10.2147/DMSO.S265399
- Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension. *Metabolism.* 2006;55(9):1159-64. DOI:10.1016/j.metabol.2006.04.013

18. Usui I, Fujisaka S, Yamazaki K, et al. Telmisartan reduced blood pressure and HOMA-IR with increasing plasma leptin level in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):210-4. DOI:10.1016/j.diabres.2006.11.014
19. Kiyici S, Guclu M, Budak F, et al. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019;17(3):167-72. DOI:10.1089/met.2018.0129
20. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25(4):841-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e3280287a83
21. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):319-27. DOI:10.1111/j.1365-2710.2011.01295.x
22. Takagi H, Umemoto T; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus active controls for insulin resistance in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(8):578-92. DOI:10.1016/j.jash.2014.05.006
23. Parati G, Schumacher H, Bilo G, Mancina G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens.* 2010;28(11):2177-83. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833e1150
24. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res.* 2014;37(3):187-93. DOI:10.1038/hr.2013.145
25. Liu X, Chen C, Smith BJ. Progress in brain penetration evaluation in drug discovery and development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(2):349-56. DOI:10.1124/jpet.107.130294
26. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 2013;65:809-48. DOI:10.1124/pr.112.007278
27. Williams B, Gosse P, Lowe L, et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006;24:193-200. DOI:10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab
28. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, et al. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2006;19:104-12. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.10.001
29. Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, et al. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press Monit.* 2007;12:141-7. DOI:10.1097/MBP.0b013e3280b10bbd
30. Gosse P, Schumacher H. Effect of telmisartan vs. ramipril on 'dipping' status and blood pressure variability: pooled analysis of the PRISMA studies. *Hypertens Res.* 2014;37(2):151-7. DOI:10.1038/hr.2013.121
31. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, et al. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther.* 1999;6(3):161-6. DOI:10.1097/00045391-199905000-00007
32. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2013;36(11):959-66. DOI:10.1038/hr.2013.78
33. Neutel J, Smith DH. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003;5(1):58-63. DOI:10.1111/j.1524-6175.2003.01612.x
34. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2013;36(7):627-33. DOI:10.1038/hr.2012.233
35. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(5):901-14. DOI:10.1111/jch.14227
36. Kumari K, Toppo MS, Majhi L, Kumar A. Blood pressure-lowering effect of telmisartan compared to losartan among mild to moderate essential hypertensive adult subjects: A meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(10):6227-35. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_787_22
37. Neldam S, Edwards C; ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15(3):151-60. DOI:10.1111/j.1076-7460.2006.05219.x
38. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998;3(5):295-302.
39. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
40. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. SPRINT Research Group*. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2017;70(4):751-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09788
41. de Havenon A, Petersen N, Wolcott Z, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. *J Hypertens.* 2022;40(3):462-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000003033
42. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997;79(11):1512-6. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00181-1
43. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29(5):992-6. DOI:10.1161/01.str.29.5.992
44. Bönner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013;27(8):479-86. DOI:10.1038/jhh.2013.6
45. Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al.; EARLY Registry Group. Azilsartan compared to ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy: one-year outcomes of the observational EARLY registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:56. DOI:10.1186/s12872-016-0222-6
46. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):467-72. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x
47. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552-8. DOI:10.1038/hr.2012.8
48. Wu J, Du X, Lv Q, et al. A phase 3 double-blind randomized (CONSORT-compliant) study of azilsartan medoxomil compared to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(32):e21465. DOI:10.1097/MD.00000000000021465
49. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):788-97. DOI:10.1097/HJH.0000000000000839
50. Ferdinand KC, Bakris GL, Cushman WC, et al. Comparison of Effectiveness of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan in Blacks Versus Whites With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1496-505. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.07.022
51. Baker WL, White WB. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension. *Ann Pharmacother.* 2011;45(12):1506-15. DOI:10.1345/aph.1Q468
52. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2014;37(5):432-7. DOI:10.1038/hr.2013.142
53. Nakajima T, Oh A, Saita S, et al. Comparative Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Hypertension in Japan – Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Rep.* 2020;2(10):576-86. DOI:10.1253/circrep.CR-20-0076
54. Zhao D, Liu H, Dong P. Antihypertensive effect of azilsartan versus olmesartan in patients with essential hypertension: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2019;188(2):481-8. DOI:10.1007/s11845-018-1859-1
55. Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel Angiotensin Receptor Blocker. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(3):96-8.
56. Garg M, Manik G, Singhal A, et al. Efficacy and Safety of Azilsartan Medoxomil and Telmisartan in Hypertensive Patients: A Randomized,

- Assessor-Blinded Study. *Saudi J Med Med Sci.* 2020;8(2):87-94. DOI:10.4103/sjmmms.sjmmms_19_19
57. Sinha S, Chary S, Reddy Bandi M, et al. Azilsartan Study In Indian Adult Patients Of Essential Hypertension Investigators Azilehi Group. Evaluation of the Efficacy and Safety of Azilsartan in Adult Patients with Essential Hypertension: A Randomized, Phase-III Clinical Study in India. *J Assoc Physicians India.* 2021;69(2):35-9.
58. Reddy S, Rohini M, Prasanna, et al. Comparative study of efficacy and safety of azilsartan with telmisartan in hypertensive patients. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2018;5(5):E51-4. DOI:10.21276/ijcmr.2018.5.5.40
59. Meher BR, Mohanty RR, Sahoo JP, et al. Comparative Study of the Effects of Azilsartan and Telmisartan on Insulin Resistance and Metabolic Biomarkers in Essential Hypertension Associated With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2022;14(2):e22301. DOI:10.7759/cureus.22301
60. Bhosle DS, Khan S, Mubeen MF, Quazi Z. Comparative study to evaluate efficacy and safety of azilsartan and telmisartan in patients with grade I-II essential hypertension. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2003;7(1):184-90. DOI:10.18203/2319-2003.ijbcp20175697
61. Cowan BR, Young AA, Anderson C, et al. ONTARGET Investigators. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol.* 2009;104(11):1484-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.07.018
62. Petrovic I, Petrovic D, Vukovic N, et al. Ventricular and vascular remodelling effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan and/or the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in hypertensive patients. *J Int Med Res.* 2005;33 Suppl. 1:39A-49A. DOI:10.1177/14732300050330S106
63. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt. 1):1563-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.06.011
64. Yusuf S, Teo KK, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1174-83. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61242-8
65. Asmar R, Gosse P, Topouchian J, et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;3:176-80. DOI:10.3317/jraas.2002.038
66. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1443-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.04.058
67. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al.; INNOVATION Study Group. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res.* 2008;31(4):657-64. DOI:10.1291/hyres.31.657
68. Liu CH, Sung PS, Li YR, et al. Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(7):e1003707. DOI:10.1371/journal.pmed.1003707
69. Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(5):398-403. DOI:10.1111/1744-9987.12168
70. Петросов С.Л., Фомин В.В. Опыт применения азилсартана медокомсила (Эдарби) у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике. *Фарматека.* 2015;9:51-5 [Petrosov SL, Fomin VV. Opyt primeneniia azilsartana medoksimila (Edarbi) u patsientov s arterial'noi gipertenziie v ambulatornoj praktike. *Pharmateca.* 2015;9:51-5 (in Russian)].
71. Невзорова В.А., Петричко Т.А., Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени участников исследования. Состояние функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и метаболическими нарушениями на фоне терапии азилсартана медокомилом. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1510-5 [Nevzorova VA, Petrichko TA, Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the research participants. The assessment of renal function during the therapy of arterial hypertension with azilsartan medoxomil in patients with obesity or overweight and concomitant metabolic disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1510-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201270
72. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317
73. Yusuf S, Diener H, Sacco R, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225-37. DOI:10.1056/NEJMoa0804593
74. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53. DOI:10.1056/NEJM20001203420301
75. Ageev FT, Smirnova MD. Clinical Efficacy and Tolerability of Antihypertensive Therapy with Single Pill Combinations of Telmisartan in Patients with Arterial Hypertension in Clinical Practice According to the ON TIME Observational Study. *Rational Pharmacother Cardiol.* 2022;18(6):638-47. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-01
76. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
77. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., и др. Результаты российского, многоцентрового, открытого, проспективного исследования эффективности и безопасности препаратов Телмиста® и Телмиста® Н у пациентов с артериальной гипертензией 1 и 2 степени. *Системные гипертензии.* 2022;19(2):17-26 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Zvartau NE, et al. Results of a Russian multicenter open prospective study of the efficacy and safety of Telmista® and Telmista® H in patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees. *Systemic Hypertension.* 2022;19(2):17-26 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2022-2-17-26

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023



Компьютерная томография в кардиологии: история и перспективы

О.Ю. Миронова[✉], Г.О. Исаев, М.В. Бердышева, В.В. Фомин

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

Аннотация

В обзорной статье освещены основные этапы становления компьютерной томографии (КТ) как ключевого метода, используемого в современной кардиологии. Прогресс КТ-томографов напрямую связан с увеличением количества детекторов, т.е. с увеличением числа одновременно собираемых проекций. Обсуждаются современные разработки и перспективные технологии в области дальнейшего развития методики, включая КТ-ангиографию и другие новые методы оценки коронарного кровотока. Применение технологий искусственного интеллекта в дальнейшем, возможно, позволит усовершенствовать и ускорить интерпретацию получаемых изображений, а также будет экономически оправданно.

Ключевые слова: компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография, кардиология, коронарный кровоток, кровообращение, искусственный интеллект

Для цитирования: Миронова О.Ю., Исаев Г.О., Бердышева М.В., Фомин В.В. Компьютерная томография в кардиологии: история и перспективы. Терапевтический архив. 2023;95(9):818–821. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202377

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Computed tomography in cardiology: history and perspectives

Olga Iu. Mironova[✉], Georgy O. Isaev, Maria V. Berdysheva, Victor V. Fomin

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

Abstract

The review article highlights the main stages of the formation of computed tomography (CT) as a key method used in modern cardiology. The progress of CT scanners is directly related to the increase in the number of detectors, and thus, with an increase in the number of simultaneously collected projections. Modern developments and future technologies in the field of further development of the technique, including CT angiography and other new methods for assessing coronary blood flow, are discussed. The use of artificial intelligence technologies may make it possible to improve and accelerate the interpretation of the resulting images in the future, especially if it is economically justified.

Keywords: computed tomography (CT), coronary CT angiography, cardiology, coronary circulation, artificial intelligence

For citation: Mironova OIu, Isaev GO, Berdysheva MV, Fomin VV. Computed tomography in cardiology: history and perspectives. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):818–821. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202377

Авиценна утверждал: «Если болезнь определить затруднительно, то не вмешивайся и не торопись». Своевременная диагностика – залог успешного лечения, но, к сожалению, причина недугов не всегда находится на виду, и поэтому и на протяжении долгого времени существовала потребность заглянуть внутрь человеческого тела, не повреждая его.

История первых успешных открытий начинается с 8 ноября 1895 г., когда Вильгельм Конрад Рентген, немецкий физик, экспериментировал в университетской лаборатории и обнаружил «всепроницающие» лучи, которые при

прохождении через ткани кисти на фотопластинке оставляли изображение [1].

Меньше чем через месяц после публикации Рентгена 20 января 1896 г. врачи города Дартмут (США) с помощью «икс»-лучей увидели перелом руки [2]. Три месяца спустя после открытия Рентгена уже итальянский физик Энрико Сальвиони создал первый рентгеноскопический аппарат, состоящий из рентгеновской трубки и флюоресцентного экрана с одной стороны и окуляра – с другой.

Горизонты рентгенологических исследований с тех пор стали неумолимо расширяться, технологии – совершен-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Исаев Георгий Олегович – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4871-8797

Бердышева Мария Валерьевна – студентка. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]Olga Iu. Mironova. E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Georgy O. Isaev. ORCID: 0000-0002-4871-8797

Maria V. Berdysheva. ORCID: 0000-0002-3393-6863

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

ствовать, стала внедряться цифровая рентгенокопия, которая более чем за 100-летнюю историю дала развитие маммографии, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии.

История развития непосредственно КТ начинается в 1917 г. Австрийский математик И. Радон разработал первые математические алгоритмы для КТ [3]. Его заслугой является метод обращения интегрального преобразования, благодаря которому стало возможным восстанавливать первоначальную функцию, зная ее преобразование. Но стоит отметить, что в тот период работа Радона осталась незамеченной исследователями и забытой современниками. В 1963 г. американский физик А. Кормак решил задачу томографического восстановления, однако осуществил это отличным от Радона способом [4].

В 1969 г. британский инженер-физик Г. Хаунсфилд впервые сконструировал так называемый «ЭМИ-сканер», который представлял собой первый компьютерный рентгеновский томограф, клинические испытания которого проведены в 1972 г. [5]. За разработку КТ в 1979 г. Г. Хаунсфилд и А. Кормак удостоились Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

I поколение компьютерных томографов появилось в 1973 г. В томографе имелась всего одна рентгеновская трубка, направленная на один детектор. Один оборот позволял получить изображение одного слоя.

Аппараты II поколения являлись пошаговыми: одна трубка, направленная на один детектор. Сканирование осуществлялось шаг за шагом, делая по одному обороту на слой.

III поколение КТ ввело понятие спиральной КТ. Трубка и детекторы за один шаг стола синхронно осуществляли полное вращение по часовой стрелке, что значительно уменьшило время исследования. Увеличилось и количество детекторов. Время обработки и реконструкций заметно уменьшилось.

IV поколение имеет 1088 люминесцентных датчиков, расположенных по всему кольцу гентри. Вращается лишь рентгеновская трубка.

V поколение представлено мультиспиральными компьютерными томографами с возможностью полной 3D-реконструкции. К наиболее современным исследованиям относят спиральные КТ с многорядными расположениями датчиков. В этих томографах напротив источника излучения располагается не один, а несколько детекторов [6].

Развитие ангиографии и КТ-ангиографии

Первые опыты по рентгеновскому исследованию сосудистой системы начались более 100 лет назад. В 1896 г. в Вене S. Haschek и O. Lindental выполнили первую в мире ангиографию с использованием контраста на основе ртути [7]. В 1919 г. аргентинский врач Карлос Хьюсер проводит первое рентгенологическое исследование системы сосудов с использованием йодида калия в качестве контрастного вещества [8]. Активное использование ангиографии началось во 2-м десятилетии XX в., когда появились стандартные методики ангиографии артерий нижних конечностей [9, 10]. На протяжении последующих десятилетий постепенно развивались новые методы оценки кровотока.

В 1929 г. Forssmann впервые провел катетеризацию правых отделов сердца [11], а к концу 40-х разработана методика катетеризации левых отделов сердца, что позволило проводить изолированную вентрикулографию, однако в связи с большим диаметром катетеров изолированное исследование коронарного русла оставалось невозможным. В 1958 г. Sones впервые провел диагностическую коронаро-

графию с помощью катетера собственной разработки (впоследствии получившего название Sones-type катетер) [12].

Исследование сосудов с помощью КТ длительное время представлялось невозможным в связи с большим количеством шумов и низким качеством изображения КТ-снимков. Использование КТ-ангиографии началось с 1990 г., когда W. Kalender и соавт. опубликовали статью об использовании спиральной КТ с контрастным усилением [13].

Первая работа о проведении КТ-коронарографии появилась в 2000 г., когда стало доступно проведение мультиспиральной КТ. К 2005 г. по мере развития технологии мультиспиральной КТ появлялось все больше работ, доказывающих эффективность КТ-коронарографии в диагностике стенотического поражения коронарного русла, что в последующем способствовало добавлению исследования в клинические рекомендации американского и европейского общества кардиологов [14, 15].

КТ-определение фракционного резерва кровотока

Несмотря на высокую эффективность коронарографии в определении гемодинамически значимых стенозов, периодически возникают ситуации, когда специалисту трудно сказать, необходимо ли проведение баллонной ангиопластики со стентированием или нет, для упрощения принятия решения и повышения точности диагностики предложен дополнительный метод оценки коронарного русла – определение фракционного резерва кровотока (ФРК) [16]. В связи с высокой точностью метод быстро стал «золотым стандартом» в диагностике гемодинамически значимых поражений коронарного русла [17].

В 2010-е годы появилась возможность оценки ФРК при проведении КТ-коронарографии [18]. Данный метод повышает точность КТ-коронарографии, что позволяет избежать ненужных инвазивных вмешательств для исключения гемодинамически значимых стенозов [19, 20].

Использование искусственного интеллекта и других новых технологий в КТ

Развитие КТ не стоит на месте – продолжают поиск и разработку новых подходов, уменьшающих лучевую нагрузку, время проведения исследования, а также улучшающих разрешающую способность полученных изображений и применение технологий искусственного интеллекта для постобработки снимков и разработки новых методов анализа результатов [21].

Особую роль в текущих разработках занимает применение искусственного интеллекта и машинного обучения. Эти методы для оценки степени тяжести стеноза по данным КТ-ангиографии активно изучаются по всему миру. Например, в последние годы ученые рассмотрели возможность применения искусственного интеллекта для оценки значимости пограничных стенозов по данным КТ-ангиографии [22]. В исследовании для оценки значимости стенозов использовались системы машинного обучения. Всем испытуемым в качестве контроля проводилась оценка ФРК. По результатам исследования применение систем машинного обучения повышало специфичность КТ-ангиографии более чем на 15% в сравнении с обычной оценкой степени тяжести стеноза (48,4% против 31,1%). Во всех исследованиях применение искусственного интеллекта и систем машинного обучения показало лучшие результаты, нежели рутинное определение КТ-ФРК [23–26].

В нашей стране применение современных технологий в КТ также активно внедряется в клиническую практику.

Например, группа исследователей из ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) разработала метод цифровой оценки КТ-ФРК, которая обладает высоким уровнем точности и может использоваться на практике [27, 28].

Приведенные выше примеры говорят о высоком потенциале применения искусственного интеллекта для диагностики ишемии и гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий, что может сделать КТ-ангиографию в будущем основным методом выявления значимых стенозов в коронарном русле, уменьшив нагрузку на рентгеноперационные необоснованными коронароангиографиями.

Оценка индекса снижения содержания жира

В последние годы разработан новый метод оценки степени тяжести коронарных стенозов – оценка развития периваскулярной жировой ткани и определение fat attenuation index – индекса снижения содержания жира. Периваскулярная жировая ткань является биосенсором воспаления стенки сосудов, которое, по современным гипотезам, является одним из ведущих механизмов роста атеросклеротических бляшек и развития атеросклероза. Для оценки степени воспаления стенки на основе периваскулярной жировой ткани разработан КТ-маркер fat attenuation index. С его помощью возможно определить риск роста и развития атеросклеротической бляшки, а значит, и применить необходимые меры профилактики [29].

Оценка перфузии

Другим развивающимся направлением в применении КТ в кардиологии является оценка миокардиальной перфузии. Для ее проведения требуется то же контрастное вещество, что и для КТ-ангиографии, и данные методики возможно применять совместно. Оценка перфузии при проведении КТ-ангиографии повышает чувствительность метода для оценки ишемии миокарда [30]. Например, в исследовании, проведенном группой под руководством Magalhães, показано, что чувствительность КТ-ангиографии с оценкой перфузии выше, чем «изолированной» КТ-ангиографии (73% против 54%) [31]. Методика оценки на данный момент имеет множество ограничений, связан-

ных во многом с большим количеством артефактов при проведении исследования [32].

В последние несколько лет активное развитие в КТ получила технология Photon-counting, с помощью которой можно значительно улучшить разрешение изображения, повысить качество визуализации мягких тканей, а также избавиться от посторонних шумов [33]. Применение этой технологии в КТ-ангиографии значительно улучшило качество и диагностическую ценность полученных изображений, что в будущем может уменьшить количество необоснованных коронарографий [34].

Заключение

КТ – это современный высокоинформативный неинвазивный метод диагностики, широко применяющийся в кардиологии, который продолжает активно развиваться и совершенствоваться за счет внедрения новых технологий обработки и анализа получаемых изображений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

ФРК – фракционный резерв кровотока

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Röntgen WC. Ueber eine neue Art von Strahlen. *Physmed Gesellschaft*. 1895.
2. Frost EB. Experiments on the X-rays. *Science*. 1896;3(59):235-6.
3. Radon J. Ueber die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte langs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Berichte Saechsische Akademie der Wissenschaften*. 1917;69:262-79.
4. Cormack AM. Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *J Appl Phys*. 1963;34(9):2722-7.
5. Hounsfield GN. Method of an apparatus for examining a body by radiation such as x or gamma radiation. *Instrumentation related to nuclear science and technology (e4100)*. 1975.
6. Терновой С.К., Синицын В.Е. Перспективы развития методов лучевой диагностики. Аналитический обзор. 2007. Режим доступа: <https://rosoncobew.ru/library/radiodiagnostics/002.php>. Ссылка активна на 06.06.2022 [Ternovoy SK, Sinitsyn VE. Prospects for the development of radiation diagnostic methods. Analytical review. 2007. Available at: <https://rosoncobew.ru/library/radiodiagnostics/002.php>. Accessed: 06.06.2022 (in Russian)].
7. Haschek E, Lindenthal OT. Ein Beitrag zur praktischen Verwertung der Photographie nach Röntgen. *Wien Klin Wochenschr*. 1896;9:63-4.
8. Heuser C. A Chair for Radio-Therapeutic Treatment of the Perineum in a Seated Position. *Br J Radiol: BIR Section*. 1925;30(296):109-13.
9. Burnett HF, Parnell CL, Williams GD, Campbell GS. Peripheral arterial injuries: a reassessment. *Ann Surg*. 1976;183(6):701. DOI:10.1097/0000658-197606000-00014
10. Berk ME. Arteriography in peripheral trauma. *Clin Radiol*. 1963;14(2):235-9. DOI:10.1016/S0009-9260(63)80094-X
11. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift*. 1929;8(45):2085-7.
12. Mason Sones F. Cine-Cardio-Angiography. *Pediatric Clinics of North America*. 1958;5(4):945-79. DOI:10.1016/S0031-3955(16)30724-6

13. Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*. 1990;176(1):181-3. DOI:10.1148/radiology.176.1.2353088
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
15. Gulati M, Levy P, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):e187-285. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.053
16. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review. *Heart*. 2008;94(7):949-59. DOI:10.1136/hrt.2007.122838
17. Brueren BRG, Ten Berg JM, Suttrop MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(2):73-6. DOI:10.1023/A:1014638917413
18. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2233-41. DOI:10.1016/J.JACC.2012.11.083
19. Cook CM, Petraco R, Shun-Shin MJ, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-derived fractional flow reserve: a systematic review. *JAMA cardiol*. 2017;2(7):803-10. DOI:10.1001/jamacardio.2017.1314
20. Nørgaard BL, Fairbairn TA, Safian RD, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve Testing in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Recommendations on Interpretation and Reporting. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(5):e190050. DOI:10.1148/ryct.2019190050
21. Lell MM, Kachelrieß M. Recent and upcoming technological developments in computed tomography: high speed, low dose, deep learning, multienergy. *Invest Radiol*. 2020;55(1):8-19. DOI:10.1007/S00330-019-06183-Y
22. van Hamersvelt RW, Zreik M, Voskuil M, et al. Deep learning analysis of left ventricular myocardium in CT angiographic intermediate-degree coronary stenosis improves the diagnostic accuracy for identification of functionally significant stenosis. *Eur Radiol*. 2019;29:2350-9. DOI:10.1007/s00330-018-5822-3
23. Zreik M, van Hamersvelt RW, Khalili N, et al. Deep learning analysis of coronary arteries in cardiac CT angiography for detection of patients requiring invasive coronary angiography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;39(5):1545-57. DOI:10.1109/TMI.2019.2953054
24. Wang ZQ, Zhou YJ, Zhao YX, et al. Diagnostic accuracy of a deep learning approach to calculate FFR from coronary CT angiography. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(1):42-8. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.010
25. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve: machine learning algorithm versus computational fluid dynamics modeling. *Radiology*. 2018;288(1):64-72. DOI:10.1148/radiol.2018171291
26. Coenen A, Kim YH, Kruk M, et al. Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE consortium. *Circulation: Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):e007217. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.117.007217
27. Василевский Ю.В., Гамилов Т.М., Симаков С.С., и др. Вычислительная технология неинвазивной диагностики стенозов коронарных артерий пациентов с ишемической болезнью сердца. Биотехнология: состояние и перспективы развития: материалы международного конгресса. Москва, 26–29 октября 2021 года. М.: Экспо-биохим-технологии, 2021; с. 132-3 [Vasilevskii YuV, Gamilov TM, Simakov SS, et al. Computational technology for non-invasive diagnosis of coronary artery stenosis in patients with ischemic heart disease. Biotechnology: state of the art and perspectives. Moskva, 26–29 oktiabria 2021 goda. Moscow: Ekspo-biokhim-tekhologii, 2021; p. 132-3 (in Russian)]. DOI:10.37747/2312-640X-2021-19-132-133
28. Simakov SS, Gamilov TM, Liang F, et al. Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2021;36(5):303-12. DOI:10.1515/rnam-2021-0025
29. Klüner LV, Oikonomou EK, Antoniadis C. Assessing cardiovascular risk by using the fat attenuation index in coronary CT angiography. *Radiology: Cardiovasc Imaging*. 2021;3(1):e200563. DOI:10.1148/RYCT.2021200563
30. Ngam PI, Ong CC, Chai P, et al. Computed tomography coronary angiography – past, present and future. *Singapore Med J*. 2020;61(3):109. DOI:10.11622/SMEDJ.2020028
31. Magalhães TA, Kishi S, George RT, et al. Combined coronary angiography and myocardial perfusion by computed tomography in the identification of flow-limiting stenosis – the CORE320 study: an integrated analysis of CT coronary angiography and myocardial perfusion. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9:438-45. DOI:10.1016/j.jcct.2015.03.004
32. Rajiah P, Abbara S, Halliburton SS. Spectral detector CT for cardiovascular applications. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23(3):187. DOI:10.5152/dir.2016.16255
33. Taguchi K, Iwanczyk JS. Vision 20/20: Single photon counting x-ray detectors in medical imaging. *Med Phys*. 2013;40(10):100901. DOI:10.1118/1.4820371
34. Si-Mohamed SA, Boccalini S, Lacombe H, et al. Coronary CT angiography with photon-counting CT: first-in-human results. *Radiology*. 2022;211780. DOI:10.1148/radiol.211780

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. С.П. Боткин и Г.А. Захарьин

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзелюк^{✉2}

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

На основе критического анализа литературных и архивных источников авторы подтверждают представление о решающей роли боткинско-направленного в становлении естественно-научной европейской клиники в России и пересматривают каноническое положение о трех основоположниках научной отечественной терапии: по мнению авторов, основатели научной терапевтической клиники в России – С.П. Боткин (Петербург), Г.А. Захарьин, А.А. Остроумов (Москва) и В.П. Образцов (Киев). Тема раскрыта в двух статьях; данная статья посвящена С.П. Боткину и Г.А. Захарьину.

Ключевые слова: основоположники научной терапевтической клиники в России, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин, боткинское направление развития клинической медицины

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзелюк Е.Н. О выборе пути развития отечественной клинической медицины на рубеже XIX–XX столетий и еще раз об основоположниках научной терапии в России. С.П. Боткин и Г.А. Захарьин. Терапевтический архив. 2023;95(9):822–826. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202419

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Development of clinical medicine in Russia at the turn of the XIX–XX centuries: choice of the path. Once again about the founders of scientific internal medicine. Sergey Botkin and Grigory Zakharyin

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk^{✉2}

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

On the basis of a critical analysis of numerous literary and archival sources, the authors confirm the idea of the decisive role of the Botkin's direction in the development of the European science-based internal medicine in Russia and revise the canonical position about the three founders of this medicine: according to the authors, the founders of the scientific internal medicine in Russia were Sergey Botkin (Petersburg), Grigory Zakharyin, Alexey Ostroumov (Moscow) and Vassily Obratsov (Kyiv). The topic is covered in two articles; this article is devoted to S. Botkin and G. Zakharyin.

Keywords: founders of the scientific internal medicine in Russia, Sergey Botkin, Grigory Zakharyin, Botkin's direction in the development of clinical medicine

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN. Development of clinical medicine in Russia at the turn of the XIX–XX centuries: choice of the path. Once again about the founders of scientific internal medicine: Sergey Botkin and Grigory Zakharyin. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):822–826. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202419

Один из лидеров первой советской терапевтической элиты Д.Д. Плетнев в 1923 г. опубликовал монографию о русских терапевтических школах, где назвал Г.А. Захарьина, С.П. Боткина и А.А. Остроумова «основоположителями русской клинической медицины» [1]. В дальнейшей советской историографии формулу о трех основоположниках отечественной клиники внутренних болезней – С.П. Боткине, Г.А. Захарьине и А.А. Остроумове (именно в таком порядке) канонизировали. Применительно к Боткину все понятно: клиническая медицина России вошла в XX в. «бот-

кинским путем», т.е. путем естественно-научной европейской медицины. Но остаются вопросы. Во-первых, какие слагаемые обосновывают включение Захарьина и Остроумова в триумвират основоположников классической клиники внутренних болезней в России? И, во-вторых, можно ли считать, что этим триумвиратом исчерпывается список основателей отечественной научной терапии?

Исключительная популярность имени С.П. Боткина в России XX в., и не только среди врачей, обусловлена как признанием его выдающегося вклада в становление

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Банзелюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А.Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

[✉]Egor N. Banzelyuk. E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

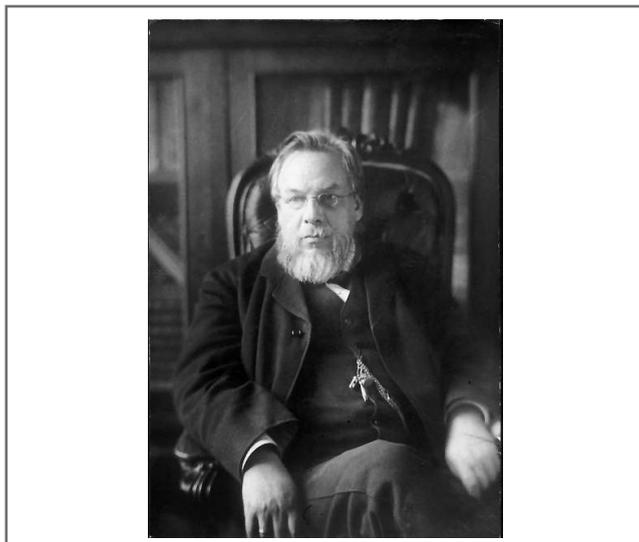


Рис. 1. Профессор Сергей Петрович Боткин. «Кабинетный портрет» (фото). Из коллекции М.В. Поддубного.

Fig. 1. Professor Sergey P. Botkin. «Desk portrait» (photo). From the collection of M.V. Poddubny.

отечественной клинической медицины, так и побочными обстоятельствами (больницы имени Боткина, болезнь Боткина, симптомы Боткина и др.). Труды Боткина богаты блестящими клиническими наблюдениями и научными гипотезами, но не они сделали его самой крупной фигурой отечественной терапии, ее основоположником. Его главная историческая заслуга в другом: вслед за Н.И. Пироговым, вместе с Н.В. Склифосовским Боткин возглавил движение отечественной клиники по пути, проложенному европейской научной клинической медициной.

Для европейской медицины середина XIX в. стала переломным этапом, когда менялись и методы изучения сущности болезни (к патологической анатомии, которая фундаментальными исследованиями К. Рокитанского в Вене и Р. Вирхова в Берлине выдвигалась в качестве теоретической основы медицины, добавились экспериментальная медицина, по К. Бернару, Париж, и экспериментальная патология, основы которой заложил работавший в Берлине Л. Траубе), и методы исследования больного (после открытий парижских клиницистов Ж.Н. Корвизара и Р. Лаэннека во врачебную практику входили перкуссия и аускультация; И.Л. Шенлейн в берлинской больнице Шарите первым ввел в клиническую практику лабораторные исследования). Основными центрами медицинской научной мысли являлись Париж, Берлин и Вена, с переходом роли «медицинской Мекки» от Парижа к Берлину.

В России в те же годы проведена реформа клинического преподавания с выделением факультетских и госпитальных, а в дальнейшем – и пропедевтических клиник. Реализовать новые возможности, повести отечественную медицину по европейскому пути – такая стояла основная задача на данном этапе развития отечественной клиники внутренних болезней. Раньше других эту задачу осознали С.П. Боткин и Э.Э. Эйхвальд в Петербурге, Г.А. Захарьин в Москве, Н.А. Виноградов в Казани. Но осуществить задуманное в наиболее полной мере удалось только С.П. Боткину, поэтому новое направление клинической мысли – функциональное, клинико-экспериментальное – справедливо названо «боткинским».

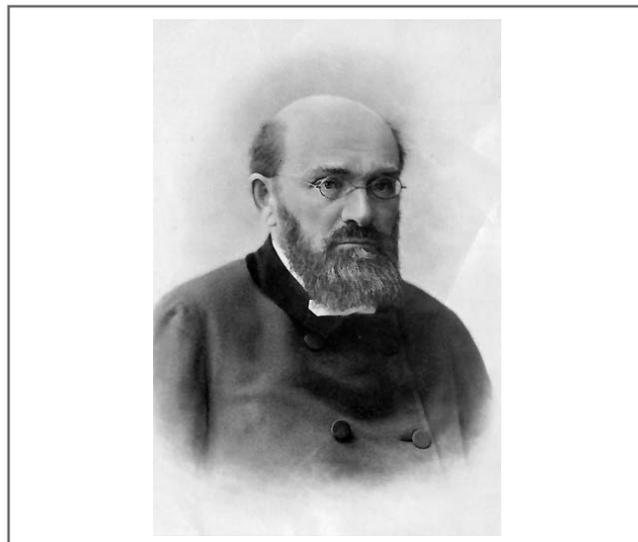


Рис. 2. Профессор Григорий Антонович Захарьин.

Из книги «Речи, посвященные памяти профессора Григория Антоновича Захарьина и произнесенные в заседании Физико-медицинского общества 23 марта 1898 г.».

Fig. 2. Professor Grigory A. Zakharyin. From the book "Speeches dedicated to the memory of Professor Grigory Antonovich Zakharyin and pronounced in the meeting of the Physical and Medical Society on March 23, 1898".

Сергей Петрович Боткин (1832–1889; рис. 1) родился в многодетной семье московского чаоторговца, купца первой гильдии Петра Кононовича Боткина, рос в знаменитом «доме на Маросейке» под влиянием старшего брата Петра, известного литератора, и его дружеского окружения (А.И. Герцен и Н.П. Огарев, В.Г. Белинский и Н.В. Станкевич, А.И. Тургенев и А.А. Фет, Н.А. Некрасов и Т.Н. Грановский). Так что мировоззрение, принципы и пристрастия молодого С.П. Боткина формировались в очаге передовой культуры и высокой гражданственности. Биографии Боткина посвящена обширная литература [2–6].

В первой половине 1860-х годов (одновременно с Боткиным в Петербургской Медико-хирургической академии) Г.А. Захарьин занял ведущую терапевтическую кафедру Императорского Московского университета (ИМУ). По справедливому замечанию его ученика Н.Ф. Голубова, научная медицина взошла на кафедры российских университетов вместе с Г.А. Захарьиным и С.П. Боткиным. Однако Захарьин быстро и резко эволюционировал и в 1880-е годы уже возглавлял эмпирическое (клинко-описательное, гиппократическое, или московское) направление, противопоставляемое боткинскому – строго научному, клинко-экспериментальному направлению, и стал лидером реакционной части профессуры ИМУ. Источники пестрят полярными характеристиками Захарьина, так что здесь необходима взвешенная оценка.

Авторов многочисленных публикаций о Захарьине и его роли в истории отечественной клиники можно условно разделить на три группы. В первой, самой большой группе находятся его апологеты – Н.Ф. Голубов [7], Д.Д. Плетнев, Д.М. Российский [8], П.Е. Заблудовский [9], А.Г. Лушников [10], Н.Б. Коростелев [11], А.М. Сточник [12]; 2-ю группу составляют его противники, начиная с московских врачей-общественников конца XIX в. и за-

канчивая В.Д. Тополянским в XXI в.; 3-я группа – видные терапевты и историки медицины, полагавшие, что общезвестные отрицательные черты Г.А. Захарьина, как и его реакционная общественно-политическая позиция, не отменяют его основополагающего вклада в развитие научной дисциплины (В.Д. Шервинский [13], И.Д. Страшун [14] и др.); именно такой позиции придерживаются и авторы данной статьи.

Удивительный жизненный и врачебный путь **Григория Антоновича Захарьина** (1830–1897; **рис. 2**), личности сильной и сложной, с поразительно противоречивым характером и непредсказуемым поведением, не переставал изумлять писавших о нем современников и историков. Итогом стала полная мифологизация образа Захарьина в отечественной литературе.

Еще при его жизни, в конце XIX в., в полемическом задоре врачебная общественность обвинила его во всех грехах, в том числе профессиональных, вплоть до «фельдшеризма»; развивая этот тезис, основоположники советского здравоохранения (Н.А. Семашко, З.П. Соловьев и др.) объявили Захарьина «персоной нон грата» как царского лейб-медика (при том, что лейб-медиком являлся как раз Боткин, Захарьин же от такой лестной должности отказался) и реакционера. Другой миф, противоположного направления, сотворенный учениками и последователями Захарьина во 2-й половине XIX в., затем возобновлен В.Н. Смотровым, Д.М. Российским и другими в середине XX в. и провозглашал Захарьина беспорочным гением самобытной русской медицины. В XXI в. В.Д. Тополянский – первый реальный, пылкий исследователь жизни и деятельности Захарьина – дал убедительное документальное опровержение многих связанных с «героем» легенд; к сожалению, при этом он превратил Захарьина в «злого гения» отечественной клиники и провозвестника современной коммерческой медицины, сотворив таким образом очередную легенду [15].

Неточности и ошибки в литературе о Захарьине начинаются с даты его рождения. Ошибка А.Г. Гукасяна – «1829 г.» [16] – в дальнейшем повторялась всеми исследователями. Но В.Д. Тополянский привел метрическое свидетельство из архивного «дела о принятии» Захарьина в число студентов ИМУ, согласно которому тот рожден и крещен в феврале 1830 г., и напомнил, что современники Захарьина, как правило, этот год и указывали.

Окончив медицинский факультет ИМУ (1852 г.), Захарьин поступил ординатором в факультетскую клинику профессора А.И. Овера; в 1854 г. он блестяще защитил диссертацию на тему «Учение о послеродовых болезнях»; с 1856 г. в течение 3 лет находился в научной командировке в Германии, Австрии и Франции, специализируясь по патологической анатомии и физиологии, по физиологической химии и фармакологии; посещал также клиники Л. Траубе и М. Ромберга, Й. Шкоды, А. Труссо и Ж.-Б. Буйо и др. По возвращении в Москву – адъюнкт (1860 г.), экстраординарный профессор диагностики (1862 г.), ординарный профессор и директор факультетской клиники (1864–1896) ИМУ, заслуженный профессор университета и почетный член Петербургской АН (1885 г.), тайный советник. Став профессором ИМУ и прославленным врачом с очень дорогой частной практикой, занимаясь финансовыми операциями, Захарьин разбогател. В 1877 г. с фронта русско-турецкой войны Боткин писал жене: «Врачи-практики, стоящие на виду у общества, влияют на него не столько своими про-

поведениями, сколько своей жизнью». Г.А. Захарьин, поставивший своим идеалом жизни "золотого тельца", образовал целую фалангу врачей, первой задачей которых – набить как можно скорее свои карманы» [17].

Непредвзятому взгляду историка из XXI в. Г.А. Захарьин открывается как крупная, очень заметная фигура отечественной медицины второй половины XIX столетия. Выдающийся мастер практического врачевания, имевший опорой редчайшую врачебную наблюдательность и интуицию, тщательность обследования больного, он являлся в этом смысле московской «знаменитостью №1». Г.А. Захарьин – педагог, блестящий лектор – старался передать метод клинической диагностики своим слушателям в доступной для них форме. Его опубликованные «Клинические лекции» [18] неоднократно переиздавались, стали книгой-наставником, формирующим клиническое мышление молодого врача.

Особенно заметна роль Захарьина в реформировании медицинского образования в России. В 1874/75 учебном году он предоставил своему ученику профессору М.П. Черинину шестнадцать кроватей для преподавания на этой базе курса общей терапии и врачебной диагностики (образ кафедры пропедевтики). Захарьин последовательно добивался выделения в университете самостоятельных курсов детских, женских, нервных, кожных и венерических заболеваний, болезней уха, горла и носа, а также бактериологии. Он предоставил две палаты в своей клинике доценту кафедры акушерства Н.А. Тольскому, благодаря чему тот смог организовать первую в российских университетах детскую клинику (1866 г.). Точно так же только на «уступленных профессором Захарьиным четырех кроватях» доценту кафедры акушерства, женских и детских болезней В.Ф. Снегиреву, одному из основоположников гинекологии в России, удалось создать первую в университете самостоятельную гинекологическую клинику (1876 г.)¹.

В отношении содержательной стороны курса факультетской терапии следует отметить внимание Захарьина к поликлиническому преподаванию: он оставался активным пропагандистом обучения на «амбулантных больных». Однако такой подход не являлся принципиально новым ни для России в целом, ни для ИМУ в частности. В то же время представляется, что именно Захарьин выдвинул в качестве основной задачи лекционного курса факультетской терапии обучение студента основам клинического мышления, а не усердие в том, чтобы «запоминать» все болезни («Кто усвоил метод и навык индивидуализировать, тот найдется и во всяком новом для него случае», – говорил он). Поэтому он знакомил слушателей с типичными болезненными формами, подбирая для демонстрации всего несколько нужных «образцов», а задачу приблизить будущего врача к многообразию клинической казуистики оставлял госпитальной клинике.

Вопреки распространенным утверждениям научные заслуги Захарьина менее значимы. В отечественной литературе фигурируют зоны кожной гиперестезии при поражении определенных внутренних органов – так называемые зоны Захарьина–Геда; однако в клинических лекциях Захарьина (1889 г.) этот симптом лишь упомянут, а подробно феномен исследован Г. Гедом (1892–1896 гг.), чьим именем их и следует называть. Захарьин, по-видимому, первым описал клинику сифилиса легких, сердца и артерий, в частности дифференциально-диагностических признаков туберкулеза легких и «сифилитической пневмонии»; предложил

¹ Неоднократно описана аналогичная роль Захарьина применительно к неврологической клинике (1869 г.), а также к клиникам мочеполовых и глазных болезней, однако это не подтверждается фактами; подробнее см [19].

концепцию происхождения хлороза («бледной немочи») как следствия нарушений в половой сфере; ввел в терапевтическую практику применение каломели при билиарном циррозе печени; уточнил показания к кровопусканиям и вернул в лечебную практику этот метод; очевидно, впрочем, что актуальность таких приоритетов для современной клиники внутренних болезней невелика. Сообщения о его приоритете (1860 г.) в методике трахеотомии неверны: до него работали французский врач П. Бретонно (первая половина XIX в.), его ученик А. Труссо, Н.И. Пирогов (1844 г.) и др. [20]. Более заметен вклад Г.А. Захарьина в становление отечественной курортологии. Можно констатировать: на фоне остальных заслуг Захарьина эти научные достижения неизбежно отходят на второй план.

Требует существенных уточнений вопрос о клинической школе Захарьина. В некоторых литературных источниках в качестве его учеников фигурируют Г.Н. Минх, М.П. Черинов, А.А. Остроумов, К.М. Павлинов, В.В. Чирков, Н.А. Митропольский, В.Ф. Снегирев, Н.Ф. Филатов, Н.Ф. Голубов, П.М. Попов (приведены по годам рождения) – набор таких имен должен бы характеризовать школу Захарьина как «великую». Однако более внимательное исследование позволяет отнести к собственной школе Захарьина только Чиркова, Митропольского и «молодое поколение» – Голубова и Попова (более подробно о школе Захарьина см. [21]). Оригинальная школа Захарьина имела резкие «черты лица» (присущий только ей особый анамнестический метод исследования, авторитарный стиль с культом Захарьина, подчеркнутые практицизм и сребролюбие) и отличалась шумными высказываниями, она являлась скандально знаменитой, но никогда не становилась ведущей в России, заметно проигрывая и при жизни учителя, и в исторической перспективе школе С.П. Боткина, а затем и школы А.А. Остроумова и В.П. Образцова.

С конца 1870-х годов в жизни Захарьина наступил новый период. Резко ухудшилось здоровье – хронический болевой синдром в связи с поражением седалищного нерва потребовал оперативного вмешательства и существенно инвалидизировал профессора. Выраженная психопатия обусловила его скандально-демонстративное поведение, многочисленные примеры которого стали предметом московских анекдотов. Он все реже появлялся на кафедре, обходы приобрели поверхностный и формальный характер. Кафедра держалась на страхе перед гневливым Захарьиным и на повседневных лечебных, педагогических и научных усилиях его ученика профессора К.М. Павлинова. Это был закат клиники Захарьина. К концу жизни он оказался в затяжном конфликте с либеральной профессурой, в том числе собственными учениками (Остроумов и Павлинов перестали подавать ему руку), поклонявшееся ему прежде студенчество объявило бойкот его лекций, в результате чего в 1896 г. Захарьин вынужден был прекратить чтение лекций и подать в отставку; вскоре, 23 декабря 1897 г., он скончался, успев поставить себе диагноз кровоизлияния в мозг. Похороны прошли скромно, университетская корпорация и медицинское сообщество их практически проигнорировали.

В конце XIX в. расхождение в принципиальных установках клинических школ Боткина и Захарьина стало предме-

том всеобщего внимания. Полемика между ними, начатая в общей и специальной печати 1890-х годов (после смерти Боткина, но при живом Захарьине, который «дирижировал» своим «оркестром»), получила скандальный резонанс и расколола медицинскую (и не только ее) общественность на два непримиримых лагеря. В пылу сражения «захарьинцы» обвиняли «боткинцев» в забвении принципов «гиппократической клиники», в стремлении поставить на место классической клиники больного человека лабораторию подопытных пациентов и «собачью клинику». В свою очередь «боткинцы» бросали «захарьинцам» упреки не только в стяжательстве, но и в «эмпиризме, граничащем с фельдшеризмом».

Суть разногласий выражалась не в том, что Боткин изменил клинике в пользу экспериментальной патологии, и не в том, что Захарьин недооценивал естественно-научную основу искусства врачевания, а в очень существенных акцентах: если для первого насущная задача клиники состояла прежде всего в привлечении методов экспериментальной медицины при изучении патогенеза и терапии, приближающем медицину «к разряду точных наук», то для второго характерны подчеркнутая ориентация на практические запросы современного ему лечебного дела и доверие лишь точным описаниям болезней, в чем он видел самую суть клинической науки. Можно сказать, что если Захарьин исходил из возможностей настоящего, то Боткин работал для будущего клинической медицины. Кто прав, рассудило время: отечественная клиника внутренних болезней вошла в XX в. путем, который наметил Боткин. Захарьин остался стоящей особняком величественной, противоречивой и трагичной личностью. Лидерство в московской терапии перешло к Остроумову – ученику Захарьина, его конкуренту в городской врачебной практике, оппоненту в принципиальном споре о пути дальнейшего развития клиники внутренних болезней и антиподу как активной общественно-политической фигуры.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ИМУ – Императорский Московский университет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Плетнев Д.Д. Русские терапевтические школы. Захарьин, Боткин, Остроумов – основоположители русской клинической медицины. М.–Пг.: Издательство Л.Д. Френкель, 1923 [Pletnev DD. Russkiiye terapevticheskie shkoly. Zakhar'in, Botkin, Ostroumov – osnovopolozhiteli russkoi klinicheskoi meditsiny. Moscow-Petrograd: Izdatelstvo LD Frenkel, 1923 (in Russian)].
2. Сиротинин В.Н. С.П. Боткин (1832–1889). В кн.: Курс клиники внутренних болезней профессора Сергея Петровича Боткина (сост. проф. В.Н. Сиротининим). Т. 1. СПб: О-во рус. врачей в Санкт-Петербурге, 1912; с. 1–60 [Sirotnin VN. S.P. Botkin (1832–1889). In: Kurs kliniki vnutrennih boleznei professora Sergeia Petrovicha Botkina (sost. prof. VN Sirotninim). T. 1. Saint Petersburg: O-vo rus. vrachei v Sankt-Peterburge, 1912; p. 1–60 (in Russian)].
3. Белоголовый Н.А. С.П. Боткин – его жизнь и врачебная деятельность. СПб.: тип. Ю.Н. Эрлих, 1892 [Belogolovy NA. S.P. Botkin – ego zhizn' i vrachebnaia deiatel'nost'. Saint Petersburg: tip. JuN Jerlih, 1892 (in Russian)].
4. Аринкин М.И., Фарбер В.Б. С.П. Боткин (1832–1889). М.: Медгиз, 1948 [Arinkin MI, Farber VB. S.P. Botkin (1832–1889). Moscow: Medgiz, 1948 (in Russian)].
5. Нилов Е. Боткин. М.: Молодая гвардия, 1966 [Nilov E. Botkin. Moscow: Molodaia gvardiia, 1966 (in Russian)].
6. Журавский С.Г. Семья в жизни Сергея Петровича Боткина. Альманах истории медицины: неизвестные и спорные страницы. Вып. 2. М.: Династия, 2019; с. 300 [Zhuravskii SG. Family in the life of Sergei Petrovich Botkin. Almanah istorii mediciny: neizvestnie i spornie stranicy. Вып. 2. Moscow: Dinastiia, 2019; p. 300 (in Russian)].
7. Голубов Н.Ф. О направлениях в русской клинической медицине (Москва и Петербург). М.: Унив. тип., 1894 [Golubov NF. O napravleniakh v russkoi klinicheskoi meditsine (Moskva i Peterburg). Moscow: Univ. tip., 1894 (in Russian)].
8. Российский Д.М. 200 лет медицинского факультета Московского государственного университета – 1 МОЛМИ. М.: Медгиз, 1955; с. 134–9 [Rossiiskii DM. 200 let meditsinskogo fakul'teta Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta – 1 MOLMI. Moscow: Medgiz, 1955; p. 134–9 (in Russian)].
9. Заблудовский П.Е. История отечественной медицины. М.: ЦИУ врачей, 1960; с. 180–6 [Zabludovskii PE. Istoriia otechestvennoi meditsiny. Moscow: CIU vrachei, 1960; p. 180–6 (in Russian)].
10. Лушников А.Г. Г.А. Захарьин (1829–1897). М.: Медицина, 1974 [Lushnikov AG. G.A. Zahariin (1829–1897). Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian)].
11. Коростелев Н.Б. Григорий Антонович Захарьин. Московский журнал. *История государства Российского*. 2003;11:20–2 [Korostelev NB. Grigorii Antonovich Zahariin. Moskovskii zhurnal. *Istoriia gosudarstva Rossiiskogo*. 2003;11:20–2 (in Russian)].
12. Пальцев М.А., Сточик А.М., Затравкин С.Н. 250 лет ММА им. И.М. Сеченова. М.: Шико, 2008; с. 37–41 [Paltsev MA, Stochik AM, Zatravkin SN. 250 let MMA im. I.M. Sechenova. Moscow: Shiko, 2008; p. 37–41 (in Russian)].
13. Шервинский В.Д. Университетские воспоминания. Захарьин. Исторический вестник ММА им. И.М. Сеченова. Т. II. М.: Шико, 1993; с. 131 [Shervinskii VD. Universitetskie vospominaniia. Zakhar'in. Istoricheskii vestnik MMA im. I.M. Sechenova. T. II. Moscow: Shiko, 1993; p. 131 (in Russian)].
14. 175 лет Первого московского государственного медицинского института. Под ред. И.Д. Страшуна. М.–Л.: Медгиз, 1940; с. 34–5 [175 let Pervogo moskovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta. Pod red. ID Strashuna. Moscow–Leningrad: Medgiz, 1940; p. 34–5 (in Russian)].
15. Тополянский В.Д. Доктор Захарьин: легенды и реальность. Антология. М.: Права человека, Новый хронограф, 2009 [Topolianskii VD. Doktor Zakhar'in: legendy i real'nost'. Antologija. Moscow: Prava cheloveka, Novii hronograf, 2009 (in Russian)].
16. Гукасян А.Г. Г.А. Захарьин. 1829–1897. М.: Медгиз, 1948; с. 15 [Gukasian AG. G.A. Zahariin. 1829–1897. Moscow: Medgiz, 1948; p. 15 (in Russian)].
17. Боткин С.П. Письма С.П. Боткина из Болгарии: 1877 г. СПб.: тип. М.М. Стасюлевича, 1893; с. 310–1 [Botkin SP. Pisma S.P. Botkina iz Bolgarii: 1877 g. Saint Petersburg: tip. M.M. Stasiulevicha, 1893; p. 310–1 (in Russian)].
18. Захарьин Г.А. Клинические лекции и избранные статьи. М.: Изд. Е.П. Захарьиной, 1909 [Zahariin GA. Klinicheskie lektcii i izbrannnye stat'i. Moscow: Izd. E.P. Zahariinoi, 1909 (in Russian)].
19. Бородулин В.И., при участии Е.Н. Банзелиюка, М.В. Поддубного, А.В. Тополянского. Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах. М., 2020; с. 84–6 [Borodulin VI, pri uchastii EN Banzeliuoka, MP Poddubnogo, AV Topolianskogo. Klinika vnutrennih boleznei v Rossiiskoi imperii. Istoriia v litsakh. Moscow, 2020; p. 84–6 (in Russian)].
20. Зиновьев И.А. К истории высшего медицинского образования в России. М.: Медгиз, 1962; с. 144–8 [Zinoviev IA. K istorii vysshego meditsinskogo obrazovaniia v Rossii. Moscow: Medgiz, 1962; p. 144–8 (in Russian)].
21. Бородулин В.И., Воробьев П.А., Пашков К.А., и др. Московские научные терапевтические школы во второй половине XIX – начале XX столетий: сравнительная характеристика. *Терапевтический архив*. 2023;8:730–4 [Borodulin VI, Vorobiev PA, Pashkov KA, et al. Moscow scientific schools on the field of internal medicine in the second half of the XIX – early XX centuries: comparative characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;8:730–4 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202334

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2023



OMNIDOCTOR.RU



OMNIDOCTOR.RU



Юбилей академика РАН Евгения Львовича Насонова

водитель лаборатории клинической иммунологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России. С 2001 по 2017 г. Евгений Львович возглавлял Научно-исследовательский институт ревматологии, в последующем переименованный в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой. За это время институт превратился в современный научный, клинический и образовательный центр. Оглядываясь назад и переосмысливая этот период времени, представляется, что самым главным достижением его руководства стало сохранение основных направлений деятельности, славных традиций и уникальной атмосферы работы.

В 2000 г. Евгений Львович избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «ревматология», в 2007 г. – академиком РАМН, с 2013 г. он – академик РАН.

Е.Л. Насонов уделяет внимание вопросам создания современных стандартов диагностики и лечения больных ревматическими заболеваниями, представленных в виде серии клинических рекомендаций, издаваемых под эгидой возглавляемой им Ассоциации ревматологов России. Эти рекомендации позволяют тысячам врачей страны применять современные, научно обоснованные методы диагностики и лечения больных ревматологического профиля. В последние годы Евгений Львович руководит несколькими национальными программами по разработке клинических, иммунологических и инструментальных методов ранней диагностики и активной фармакотерапии ревматических заболеваний, подходов к снижению риска развития сопутствующих заболеваний, направленных на снижение нетрудоспособности и летальности при данных заболеваниях.

Распространение новой коронавирусной инфекции стало вызовом для отечественного и мирового здравоохранения, но одновременно сделало чрезвычайно востребованным опыт, накопленный ревматологами. Евгений Львович стал одним из активных разработчиков рекомендаций по лечению COVID-19, являлся первым, кто обратил внимание на потенциальные риски осложнений и тяжелого течения COVID-19 при ревматических болезнях.

Евгений Львович – главный редактор журнала «Научно-практическая ревматология», член редакционных

коллегий журналов «Терапевтический архив», «Вестник РАМН», «Клиническая медицина», международного журнала Европейской противоревматической лиги «Clinical Rheumatology». Он успешно руководит ревматологической службой страны, являясь главным внештатным ревматологом Минздрава России, президентом Ассоциации ревматологов России.

Под руководством академика Е.Л. Насонова Ассоциация ревматологов России занимает передовые позиции в научном и врачебном сообществе, активно сотрудничает с общественными организациями пациентов, продолжая славные традиции Ассоциации ревматологов, заложенные академиком РАМН В.А. Насоновой. Одним из важных шагов в укреплении сотрудничества стало евразийское движение ревматологов – Лига Евразийских ревматологов (LEAR – League of Euro-Asian Rheumatologists), созданная в 2012 г. Евгений Львович – один из главных инициаторов создания лиги, и в течение 10 лет он являлся президентом и остается ее почетным президентом.

Под его руководством защищено 16 докторских и 50 кандидатских диссертаций. Научные достижения воплощены более чем в 1800 публикациях, в том числе в монографиях и руководствах: «Васкулопатия при антифосфолипидном синдроме», «Фармакотерапия ревматических заболеваний», «Ревматологические проблемы остеопороза», «Васкулиты и васкулопатии», «Нестероидные противовоспалительные препараты» и других.

За заслуги в разработке приоритетных направлений науки, создании научной школы, воспитании и подготовке научных кадров в 2007 г. Евгению Львовичу присуждено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

От всей души поздравляем с 75-летием крупнейшего ученого в области ревматологии и иммунопатологии заболеваний человека, клинициста, талантливого педагога, научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», академика РАН Евгения Львовича Насонова! Желаем ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет успешной научной, творческой и практической жизни на благо российской науки и здравоохранения!

В сентябре 2023 г. исполнилось 75 лет выдающемуся ревматологу, терапевту, иммунологу и педагогу, научному руководителю ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Президенту Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», заместителю председателя Совета Общероссийской общественной организации «Общество врачей России», академику РАН Евгению Львовичу Насонову.

Насоновы – фамилия, с которой крепко связана российская ревматология. В середине XX в. у истоков этой науки в России стояла академик Валентина Александровна Насонова, благодаря ее усилиям российская школа ревматологии признана во всем мире. И ее сын Евгений Львович сохранил эти традиции. Он – один из ведущих специалистов страны, разрабатывающих новые направления в области ревматологии и клинической иммунологии. Его комплексные научные исследования позволили получить новые сведения о характере нарушений иммунитета при ревматических заболеваниях, что способствовало формированию современных научных представлений об их иммуновоспалительной природе и разработке современных подходов к ранней диагностике и применению новых генно-инженерных биологических противовоспалительных препаратов.

Евгений Львович Насонов родился в Москве. В 1972 г. окончил I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, затем клиническую ординатуру и аспирантуру. С 1978 по 1986 г. работал в центральной научно-исследовательской лаборатории IV Главного управления МЗ СССР – младшим, старшим научным сотрудником. С 1986 г. – руко-