



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

CARDIOMETABOLIC
MEDICINE

VOL. 23, No. 8 (2024)

AMETOV, A.S.

For an interview with
Head of the Chair of
Endocrinology, Head of
the Network Chair of the UNESCO
on the topic "Bioethics of diabetes
mellitus as a global challenge"
at the Russian Medical Academy
of Continuing Professional
Education of the Ministry
of Health of Russia
see pages 6–8

Аметов Александр Сергеевич

Интервью с заведующим
кафедрой эндокринологии,
заведующим сетевой
кафедрой ЮНЕСКО по теме
«Биоэтика сахарного
диабета как глобальная
проблема» РМАНПО
читайте на с. 6–8

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ТОМ 23, № 8 (2024)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2023 — 0,718

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 23, № 8 (2024)

Аметов А.С., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Артымук Н.В., д. м. н., профессор

Барбараш О.Л., академик РАН, д. м. н., профессор

Брагина А.Е., д. м. н.

Волкова А.Р., д. м. н.

Маркова Т.Н., д. м. н.

Мисникова И.В., д. м. н.

Хлынова О.В., член-корреспондент РАН, д. м. н.,
профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Гагальский О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 6 — © ГК «РУСМЕДИКАЛ»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна

Контакты редакции

107113, г. Москва, ул. Лобачика, д. 11, эт. 3.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию
врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность
цитат и библиографических данных ответственность
несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru
и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413; на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 03.12.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,
ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 15 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 8 (2024)

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 6–8 Профессор Аметов А.С.: «Моя мечта — создание электронного паспорта
метаболического здоровья»

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 9–14 Метаболическое здоровье при ожирении: перспективы и вызовы
Аметов А.С.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 15–22 Влияние возраста на экспрессию церамид-метаболизирующих ферментов
в жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца
Белик Е.В., Долматова С.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Горбатовская Е.Е., Груздева О.В.
- 23–31 Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью
сердца, перенесших коронарное шунтирование
Колодина Д.А., Беляева О.Д., Беркович О.А.
- 32–40 Молекулярно-генетические детерминанты нарушений липидного обмена
в патогенезе преэклампсии
Башмакова Н.В., Денисов А.А., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А., Семёнов А.Ю.
- 41–46 Оценка эффективности гиполипидемической терапии в реальной
клинической практике
Кузнецова Н.О., Мамедзаде Ф.Э., Подьянов М.А., Шобонова Е.А., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю.
- 47–51 Особенности астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях
реальной клинической практики
Пронина Е.А., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М.

ОБЗОРЫ

- 52–58 Фенотипы дисфункции миокарда среди лиц молодого возраста
Хидирова Л.Д., Дуничева О.В., Ильиных Н.П.
- 59–67 Гипераммониемия и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь
и подходы к решению проблемы
Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н.
- 68–74 Диагностика и лечение диабетической кардиоваскулярной
вегетативной нейропатии
Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Лискер А.В., Полякова Е.А., Волкова А.Р.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 75–79 Диабетический кетоацидоз на фоне применения препарата группы
ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентки с сахарным
диабетом 2 типа
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Венгерова Э.Н., Лямцева У.П., Бедина А.В.
- 80–84 Случай острого инфаркта миокарда у молодой женщины
с метаболическими нарушениями
Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Пронина Е.А., Петрова М.М., Рябков Е.И.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 8 (2024)

CARDIOMETABOLIC MEDICINE

CONTENTS

INTERVIEW

- 6–8 **Professor A.S. Ametov:** “My dream is to create an electronic passport of metabolic health”

LEAD ARTICLE

- 9–14 **Metabolic Health and Obesity: Prospects and Challenges**
A.S. Ametov

ORIGINAL PAPERS

- 15–22 **The Effect of Age on the Expression of Ceramide-Metabolizing Enzymes in the Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease**
E.V. Belik, S.E. Dolmatova, Yu.A. Dyleva, E.G. Uchasova, E.E. Gorbatovskaya, O.V. Gruzdeva
- 23–31 **Predictors of Unfavorable Prognosis in Patients with Coronary Heart Disease Who Have Undergone Coronary Artery Bypass Grafting**
D.A. Kolodina, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich
- 32–40 **Molecular Genetic Determinants of Impaired Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Preeclampsia**
N.V. Bashmakova, A.A. Denisov, T.B. Tretyakova, L.A. Pestryaeva, A.Yu. Semenov
- 41–46 **Evaluation of the Effectiveness of Lipid Lowering Therapy in Real Clinical Practice**
N.O. Kuznetsova, F.E. Mammedzade, M.A. Podyanov, E.A. Shobonova, P.Sh. Chomakhidze, Ph.Yu. Kopylov
- 47–51 **Asthenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-Time Clinical Practice**
E.A. Pronina, N.Yu. Shimokhina, M.M. Petrova

REVIEWS

- 52–58 **Phenotypes of Myocardial Dysfunction in Young Patients**
L.D. Khidirova, O.V. Dunischeva, N.P. Ilynykh
- 59–67 **Hyperammonemia and Chronic Heart Failure: the Relationship and Approaches to Solving the Problem**
D.Yu. Gamayunov, A.N. Kalyagin
- 68–74 **Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Diagnosis and Treatment**
G.V. Semikova, Yu.Sh. Khalimov, A.V. Lisker, E.A. Polyakova, A.R. Volkova

CLINICAL EXPERIENCE

- 75–79 **Diabetic Ketoacidosis against the Background of Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor Use in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus**
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, E.N. Vengerova, U.P. Lyamtseva, A.V. Bedina
- 80–84 **A Case Report of Acute Myocardial Infarction in a Young Woman with Metabolic Disorders**
E.I. Harkov, N.Yu. Tsibulskaya, E.A. Pronina, M.M. Petrova, E.I. Riabkov

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2023): 0.718

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 8 (2024)

Ametov, A.S., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Artymuk, N.V., Professor, Doctor of Medical Sciences
Barbarash, O.L., Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences
Bragina, A.E., Doctor of Medical Sciences
Volkova, A.R., Doctor of Medical Sciences
Markova, T.N., Doctor of Medical Sciences
Misnikova, I.V., Doctor of Medical Sciences
Khlynova, O.V., Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antoniadi, E.G., eg. antoniadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

Vasinovich, M.A., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

Gagalchiy, O.P., Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 6: © GC RUSMEDICAL

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

3 fl., 11, st. Lobachika, Moscow,

Russian Federation 107113

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United Catalogue “The Russian Press”:
18413 (6-month subscription); 80366 (12-month subscription)
Open price

Imprint date: 03.12.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 15,000 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ар्यों В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Есегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia

Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia

Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Vesellov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences



Конгресс, посвященный
Всемирному дню
борьбы с ожирением

ЗА МИР БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, — **крупнейшее в России и СНГ мультидисциплинарное научно-практическое мероприятие**, направленное на поиск решений проблем ожирения.

Миссия Конгресса — переломить ход борьбы с тихой пандемией XXI века.

Мероприятие ежегодно проходит в Москве, свой юбилейный год Конгресс начнет 4 марта, в день, который по инициативе Всемирной федерации по борьбе с ожирением признан Всемирным днем борьбы с ожирением.



Статистика 2021–2024

27

стран

49

секций

124

симпозиума

540

докладов

56 300

просмотров

Программный КОМИТЕТ

Председатель

Аметов А.С.
д. м. н., профессор



Сопредседатели

Сычёв Д.А.
академик РАН,
д. м. н., профессор



Мошетова Л.К.
академик РАН,
д. м. н., профессор



Шабунин А.В.
академик РАН, д. м. н., профессор



Конгресс исключительно актуален

для терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, кардиологов, ревматологов, хирургов, акушеров-гинекологов, педиатров, нутрициологов, диетологов и представителей смежных специальностей.

V Конгресс

пройдет 4–6 марта 2025 года.

Место проведения:
г. Москва, Центр международной
торговли, Краснопресненская
набережная, д. 12

«Моя мечта — создание электронного паспорта метаболического здоровья»



Аметов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ, заслуженный деятель науки РФ. Автор более 1000 научных работ, 36 монографий и 23 патентов на изобретения, 5 из них международных. Под его руководством защищены 14 докторских и 128 кандидатских диссертаций.

Член Российского национального комитета по биоэтике при комиссии РФ по делам ЮНЕСКО и эксперт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, член президиума Всероссийского общества эндокринологов, президент МОО «Международная программа «Диабет», член Европейской ассоциации по изучению диабета, Всемирной федерации диабета, Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов.

Лауреат премии Правительства Российской Федерации. Награжден Государственной премией Белорусской ССР за создание 27 радиоиммунологических наборов для определения ряда гормонов и онкомаркеров, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

"My dream is to create an electronic passport of metabolic health"

An interview with Professor Aleksander Sergeevich Ametov, Dr. of Med. Sci., Head of the Chair of Endocrinology, Head of the Network Chair of the UNESCO on the topic "Bioethics of diabetes mellitus as a global challenge" at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; lead research associate at S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; Honoured Scientist of the Russian Federation.

An interview with Professor Aleksander Sergeevich Ametov, Dr. of Med. Sci., Head of the Chair of Endocrinology, Head of the Network Chair of the UNESCO on the topic "Bioethics of diabetes mellitus as a global challenge" at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; lead research associate at Botkin Hospital.

Aleksander Sergeevich told us that metabolic health is a global characteristic, which is related not only to obesity. Metabolic health is programmed in utero. Metabolic health management is a priority task.

During the interview, we touched upon the capabilities of the state and other public institutes to change the trend of an increasing number of patients with diabetes mellitus, changes in the mentality of endocrinologists, the role of endocrinologists in a multidisciplinary team.

Professor Ametov emphasised the role of recent knowledge on antihyperglycemics, which made it possible to significantly reduce mortality and incapacitation due to their added cardioprotective and renoprotective effects.

— **Уважаемый Александр Сергеевич, что Вас сейчас занимает больше всего?**

— За последние 5 лет кардинально изменилась основная стратегия лечения сахарного диабета — от «давайте снижать сахар: чем больше, тем лучше» до «давайте снижать преждевременную смертность, увеличим продолжительность жизни наших пациентов». Поэтому кардинально изменилась миссия врача-эндокринолога, диабетолога, а одновременно и миссия многих других смежных специалистов: кардиологов, нефрологов, неврологов, гепатологов и др.

«Пациенты с сахарным диабетом не чувствуют достаточно опасности, когда слышат слово «гипергликемия», другое дело — глюкозотоксичность»

— **Эндокринологи стали чаще входить в мультидисциплинарные команды врачей?**

— Да, и с нами теперь теснее работают специалисты других направлений: терапевты, кардиологи, нефрологи, неврологи, гепатологи и др., причем эндокринологи являются признанными «капитанами» мультидисциплинарной команды. Результаты исследований по диабетологии послужили основой для значительных изменений и в этих специальностях. Существенное уменьшение смертности и инвалидизации пациентов стало возможным именно благодаря новым знаниям о сахароснижающих препаратах. Они не только снижают уровень глюкозы, но и влияют на исходы сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют профилактике инфаркта, инсульта, развития хронической болезни почек и ее терминальной стадии и т. д.

Я стараюсь внедрять в практику термин «новое чувство срочности», или «максимально раннее назначение». Пациенты с сахарным диабетом не чувствуют достаточно опасности, когда слышат слово «гипергликемия», другое дело — **глюкозотоксичность**, опасность для жизни становится очевидна. Мы обязаны моментально реагировать на это, здесь каждый час имеет значение. На начальных этапах заболе-

вания происходят пока еще обратимые изменения, но если время будет упущено, то они станут структуральными и необратимыми.

«... идеология, в которой обучение пациента не менее значимо, чем назначение лекарств»

— **«Низкая приверженность» не так уж страшно звучит. Дело в терминологии?**

— Верно, и это плохо. Один из первых моих проектов — международная программа «Диабет», в рамках которой мне удалось с командой соратников организовать центры «Терапевтическое обучение» в 43 городах России и стран СНГ. Это идеология, в которой обучение пациента не менее значимо, чем назначение лекарств. В 1998 году профессора Михаила Борисовича Анциферова и меня пригласили во Всемирную организацию здравоохранения как экспертов для разработки концепции «Терапевтическое обучение», в которой сахарный диабет использовался как модель, чтобы показать отношение общества к управлению хроническими неизлечимыми заболеваниями.

— **Метаболически здоровый человек — какой он? На что важно обращать внимание на приеме, чтобы не пропустить первые признаки нарушений? Как распознать метаболические нарушения у пациента с нормальным индексом массы тела (ИМТ)?**

— Ожирение — фактор риска множества метаболических заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых патологий, заболеваний суставов, печени, почек. Однако при ожирении возможно и отсутствие каких-либо подобных нарушений, это так называемое **метаболически здоровое ожирение**. Одна из первых его характеристик — нормальные артериальное давление и чувствительность к инсулину, отсутствие инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена, уровень глюкозы меньше 6 ммоль/л. А при метаболически нездоровом ожирении, наоборот, повышены уровень глюкозы, артериальное давление, есть нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность.

Установлено, что при метаболически здоровом и нездоровом ожирении

ИМТ может быть одинаковым, а характер распределения жира различается. В первом случае ожирение в основном периферическое, во втором — висцеральное.

Жировая клетка адипоцит секретирует более 800 биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции всех видов обмена. Я считаю, что нужно не бороться, а учиться **управлять метаболизмом жира**, функциями жировой клетки. В исследованиях показано, что высокомолекулярный адипонектин является маркером и интегратором метаболического здоровья: при нормальном или высоком уровне адипонектина человек метаболически здоровый, при сниженном — метаболически нездоровый. При диабете, ожирении, гипертонии, инсульте, инфаркте, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, почек уровень адипонектина снижен, а ИМТ и масса у этих людей могут быть абсолютно одинаково повышенными.

Следует особо подчеркнуть, что все начинается еще в утробе матери, именно тогда происходит **метаболическое программирование**. Если ребенок родился с массой больше 4–4,5 кг или меньше 2–2,5 кг, можно говорить о том, что он уже имеет инсулинорезистентность, которая является риском развития перечисленных выше заболеваний. Причем этот риск к возрасту 50–60 лет усиливается в 7–10 раз. Необходимо обучение будущих родителей уже на этапе планирования семьи.

Следующая важная составляющая — почти стопроцентная генетическая предрасположенность, хотя мы до сих пор не знаем, где первичный генетический дефект.

«... все начинается еще в утробе матери, именно тогда происходит метаболическое программирование»

Важно отметить, что в момент установления диагноза диабета у 40–45% больных уже есть поздние осложнения. Миссия государства — создать систему, обеспечивающую предупреждение его развития и раннее выявление. Важную роль в этом должен сыграть динамически функционирующий регистр. Моя мечта — создание электронного паспорта метаболического здоровья.

— Если пациент не имеет проблем с лишней массой тела, следит за своим здоровьем, правильно питается, достаточно физически активен, но при этом употребляет много сахара, как это влияет на организм? Какие негативные последствия возможны?

— Поступление глюкозы в организм человека — сигнал в первую очередь для островковых клеток поджелудочной железы, конкретно для β -клеток, которые со скоростью 60–120 с обеспечивают секрецию инсулина. С каждым приемом углеводов, а тем более избыточным, организм задействует свои ресурсы, и в финале будет развиваться истощение, потому что по мере старения организма количество и возможности клеток уменьшаются. Поэтому надо в любом случае ограничивать употребление углеводов.

— Ожирение часто приводит к диабету, а возможен ли обратный процесс: от диабета к ожирению?

Доля сахарного диабета 1 типа — максимум 10–15%, а 85–90% составляют больные сахарным диабетом 2 типа. В данной группе примерно 90% пациентов имеют ожирение, нарушение жирового обмена, следовательно, и глюкозо-, и липотоксичность. Препараты, которые снижают сахар, одновременно стимулируют секрецию инсулина, в результате увеличивается масса тела. Получается замкнутый круг, как из него выйти, сейчас активнейшим образом изучается. Абсолютно необходимо обращать на это внимание.

«Главный принцип — не контроль, а управление»

— Какую роль играет психотерапия в профилактике и лечении ожирения?

— Главный принцип — не контроль, а управление. В мультидисциплинарную команду врачей обязательно входит специалист-психолог. Для многих людей ужасно оказаться больным тяжелым неизлечимым заболеванием, поэтому очень важно изменить подобное представление и выработать мотивацию и приверженность к лечению.

— Количество людей с сахарным диабетом растет. Что, по Вашему мнению, могло бы переломить негативную тенденцию?

— Конечно, нужно снизить распространенность нарушений жирового обмена. Система здравоохранения должна сделать очень большие усилия для того, чтобы разъяснить опасность ожирения. Религиозные институты, пользующиеся доверием у верующих людей (церкви, мечети, синагоги и др.), также могли бы сыграть в этом определенную роль.

К продвижению идеи здорового образа жизни и рационального питания могли бы подключиться и масс-медиа.

«Система здравоохранения должна сделать очень большие усилия для того, чтобы разъяснить опасность ожирения»

Впечатляющих результатов можно добиться и совсем простым способом, фактически не требующим затрат. Например, в 1972 году в Америке врач поликлиники Леона Миллер написала на двери своего кабинета со стороны холла, что войти в него можно, только оставив обувь в холле, таким оригинальным способом заставляя пациентов показать свои ноги. Она смогла сократить число ампутаций нижних конечностей по причине диабета на 80%, просто осматривая стопы и уделяя внимание пациенту. А много ли у нас пациентов, снимающих обувь в кабинете эндокринолога, и врачей-эндокринологов, осматривающих стопы, проверяющих пульс, чувствительность?

— Мы поговорили уже о том, что изменилось в мышлении врача-эндокринолога в последнее время. А какие появились новые подходы и инструменты?

— Появились два новых класса сахароснижающих препаратов — ингибиторы натрий-глюкозного котранспорта и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 инкретины. Кроме сахароснижающего, у них есть метаболические негликемические эффекты. Абсолютно уникальное положительное влияние, которое они оказывают, — кардио- и нефропротекция. Термин «болезнь-модифицирующая терапия» применим к обоим классам новых препаратов.

Раньше в алгоритмах лечения было сказано, что при атеросклеротичес-

ких и сердечно-сосудистых заболеваниях нужно назначать определенные лекарства. А сейчас в современных алгоритмах эти средства рекомендованы даже при наличии только факторов риска, когда еще не развернулась полная клиническая картина, причем вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина. Если он нормальный, но существуют факторы риска или уже возникло атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, врачи обязаны назначить или один, или другой. Но тут не обойтись без государственного финансирования, а значит, кто-то должен объяснить, какую выгоду мы получим. А мы ее, вне всякого сомнения, получим.

«Мы объединили усилия для управления метаболическим здоровьем»

— У Вас выходит книга «Управление метаболическим здоровьем». Что в ней самое интересное и важное?

— Самое важное, наверное, ее концепция: метаболическое здоровье — глобальная характеристика, касающаяся не только ожирения. В книге 59 глав, их авторы — представители самых разных направлений в медицине. Мы объединили усилия для управления метаболическим здоровьем. В книге обсуждается сама концепция метаболического здоровья, а также отдельно жировая ткань и ее функции, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и поджелудочной железы и т. д.

— Расскажите немного о Конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением. Что интересно ждет участников?

— Мы продолжим развивать концепцию управления метаболическим здоровьем. Будет много новых материалов о сахароснижающих препаратах. Также очень активно будут обсуждаться моделирование жирового обмена и липотоксичность. В Конгрессе примут участие представители самых разных специальностей. Приглашаю читателей журнала «Доктор.Ру» принять активное участие в работе Конгресса, который состоится 4–6 марта 2025 г.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.

Метаболическое здоровье при ожирении: перспективы и вызовы

А.С. Аметов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Метаболическое здоровье является ключевым фактором в профилактике и лечении большинства хронических заболеваний. Сохранение метаболического здоровья — важнейшее направление современной медицины, и оно требует комплексного подхода, включающего в себя выявление факторов риска, модификацию образа жизни, поиск новых возможностей коррекции факторов риска и взаимодействие разных специалистов во благо пациентов.

Для цитирования: Аметов А.С. Метаболическое здоровье при ожирении: перспективы и вызовы. Доктор.Ру. 2024;23(8):9–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-9-14

Metabolic Health and Obesity: Prospects and Challenges

A.S. Ametov^{1, 2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

² Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Metabolic health is a key factor in prevention and management of the majority of chronic conditions. Metabolic health prevention is a priority area of the modern healthcare, and it requires a comprehensive approach, which includes identification of the risk factors, lifestyle modification, search for new possible ways to correct the risk factors, and cooperation of various specialists for the benefit of the patient.

For citation: Ametov A.S. Metabolic health and obesity: prospects and challenges. Doctor.Ru. 2024;23(8):9–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-9-14

КОНЦЕПЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ [1]

В настоящее время активно разрабатывается концепция так называемого метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения.

Несмотря на то что ожирение приняло масштабы мировой эпидемии, у некоторых из страдающих ожирением нет повышенного риска развития метаболических осложнений. Таким образом, их фенотип можно отнести к метаболически здоровому ожирению. Эта новая концепция метаболически здорового ожирения может приобрести огромное значение для стратификации лиц, нуждающихся в медикаментозном лечении.

Люди с метаболически здоровым ожирением представляют собой подгруппу, которая соответствует классификации ожирения по индексу массы тела (ИМТ) (≥ 30 кг/м²), но не имеет других главных сердечно-сосудистых факторов риска.

У лиц данной подгруппы, как полагают, гораздо ниже риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, чем у тучных больных, напротив, имеющих основные сердечно-сосудистые факторы риска и метаболически нездоровое ожирение.

Термин «метаболически здоровое ожирение» подразумевает, что у людей с этим фенотипом риск сердечно-сосудистых заболеваний не больше, чем у тех, кто не страдает ожирением. В то же время классификация и метаболически здорового, и метаболически нездорового ожирения требует определения ИМТ и сердечно-сосудистых факторов риска.

Необходимы проспективные исследования, которые подтвердили бы, что лица с метаболически здоровым ожирением защищены от сердечно-сосудистых осложнений ожирения.

Как и в исследованиях на животных, у пациентов с ожирением установлены различные метаболические фенотипы, связанные с разными вариантами распределения жира, и наибольшие различия можно наблюдать при распределении жира в скелетных мышцах и особенно в печени. Содержание жира в печени в значительной степени ассоциировано с чувствительностью к инсулину, причем намного сильнее, чем масса висцерального жира в целом. Более того, накопление жира в печени и невисцеральный жир являются независимыми атеросклеротическими факторами риска, связанными с кальцификацией коронарных артерий или абдоминальной аорты.

Из-за отсутствия в настоящее время общепринятого определения метаболически здорового ожирения непонятно, каким образом концепция метаболически здорового ожирения может быть внедрена в клиническую практику.

У людей с метаболически здоровым ожирением больше подкожного жира, меньше масса висцерального жира и более низкие эктопические отложения жира в печени и в скелетных мышцах, чем у больных с ожирением, подверженных метаболическому риску.

В случае метаболически здорового ожирения чувствительность к инсулину сохранена, а при метаболически

нездоровом ожирении отмечается системная инсулинорезистентность.

Обсуждая метаболически нездоровое ожирение, следует упомянуть несколько современных гипотез.

Адипокиновая гипотеза. Ожирение сопровождается существенным изменением профиля гормонов, секретируемых жировой тканью (адипокинов). При этом жировая ткань секретирует пропорционально больше адипокинов, которые вызывают инсулинорезистентность, и, напротив, намного меньше адипокинов, которые обеспечивают сохранную чувствительность к инсулину.

Воспалительная гипотеза. Ожирение ассоциировано с повышением секреции адипокинами хемокинов, которые вызывают инфильтрацию макрофагами, к тому же ожирение связано с усилением активации макрофагов. В свою очередь, активированные макрофаги продуцируют цитокины, отрицательно влияющие на чувствительность тканей и органов к инсулину.

Гипотеза способности жировой ткани к расширению (метаболическая гибкость). Жировая ткань имеет ограниченную способность к расширению. Эта возможность определяется экстрацеллюлярным матриксом и индивидуально предопределена генетическими факторами и факторами окружающей среды.

В тех случаях, когда достигается предел расширения жировой ткани и жир более не может откладываться в ней, создается возможность для эктопии жира в нежировых органах и тканях, таких как печень и мышцы. Гипотеза предполагает, что в результате этих процессов инсулинорезистентность развивается опосредованно, через липотоксический механизм.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

В 1947 году французский врач J. Vague из Марсельского университета впервые описал во французском медицинском журнале свои клинические наблюдения, в которых пациенты с артериальной гипертензией, подагрой, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом (СД) не обязательно имели повышенную массу тела. Он ввел термин «андроидное ожирение», при котором масса жировой ткани преимущественно увеличивается в верхней части тела, и предположил, что именно эта форма ожирения тесно связана с более высоким кардиометаболическим риском, чем гиноидное ожирение, при котором масса жировой ткани преимущественно увеличивается в области бедер.

Андроидное и гиноидное ожирение также часто называют ожирением в форме яблока и груши. Прошли десятилетия, и вклад этой научной работы был признан, и множество исследований подтвердили, что топография жировых отложений является важным фактором кардиометаболического здоровья.

В 1982 году эндокринолог N.B. Ruderman из Бостона исследовал резистентность к инсулину у худых людей и пришел к выводу, что существуют «метаболически тучные люди с нормальной массой», имеющие резистентность к инсулину и характеристики метаболического синдрома, такие как СД, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия. Он предполагал, что у «метаболически тучных людей с нормальной массой» есть гиперинсулинизм и жировые клетки больше по размеру, чем у пациентов аналогичного возраста, роста и массы тела. Рассматривалась вероятность влияния малоподвижного образа жизни и питания.

В 1990 году профессор J.E. Manson из Бостона изучала случаи фатальной и нефатальной ишемической болезни сердца за 8 лет у женщин среднего возраста (от 30 до 55 лет) с ожирением. Ишемическая болезнь сердца встречалась в 70% случаев у женщин с ожирением, и потенциально ее можно предотвратить. В основном риск развития ишемической болезни сердца связан с влиянием ожирения на артериальное давление, толерантность к глюкозе и уровни липидов, но сохраняется умеренный остаточный риск, который обусловлен другими механизмами.

В 1997 году профессор E. Ferrannini из Италии измерил чувствительность к инсулину и печеночный клиренс инсулина с использованием техники эугликемического инсулинового зажима. Гиперсекреция инсулина встречалась чаще, чем резистентность к инсулину, при простом ожирении. Гиперинсулинемия при ожирении является результатом как компенсаторной, так и первичной гиперсекреции инсулина. Клиническое значение этих результатов заключалось в том, что риск развития инсулин-независимого СД и/или сердечно-сосудистых заболеваний может различаться в зависимости от преимущественно инсулинорезистентного или инсулиногиперсекретивного фенотипа ожирения.

В 2001 году эндокринолог E.A.H. Sims из университета Вермонта, во многих работах которого изучалась инсулинорезистентность, выделил фенотип людей с ожирением и метаболически нормальным обменом веществ. Данный фенотип может быть обусловлен тем, что резистентность к инсулину еще не развилась, или тем, что у людей данной подгруппы физическая активность и ограниченное потребление калорий восстановили чувствительность к инсулину.

Ярким примером этого фенотипа являются японские борцы сумо. У них сильное ожирение, потребляемое количество калорий в день — 5000–6000, но их висцеральная жировая ткань в норме. После выхода на пенсию, когда они прекращают свои напряженные тренировки, у них возникают метаболические нарушения и инсулинорезистентность. Неизвестно, увеличивается ли у них висцеральная жировая ткань.

В 2005 году профессор P.T. Katzmarzyk из Центра биомедицинских исследований Пеннингтона изучал метаболический синдром (по критериям National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) с целью определить у мужчин с нормальной и избыточной массой тела и ожирением риск сердечно-сосудистой смерти, связанный с метаболическим синдромом, и влияние кардиореспираторной подготовки. Более высокий риск сердечно-сосудистой смерти наблюдался у мужчин с ожирением, но был значительно снижен после учета кардиореспираторной подготовки. Кардиореспираторная подготовка обеспечивает защиту от преждевременной смерти независимо от массы тела или метаболического синдрома.

Для достижения защитного эффекта необходима физическая активность умеренной интенсивности длительностью ~30 минут в большинстве дней недели. Такой уровень физической активности рекомендуется в настоящее время для поддержания здоровья.

В 2006 году профессор J.B. Meigs из Массачусетса провел исследование для оценки риска развития СД или сердечно-сосудистых заболеваний, стратифицированного по ИМТ, наличию или отсутствию метаболического синдрома или резистентности к инсулину. Рассматривалась гипотеза наличия гетерогенности в статусе метаболического риска у лиц с нормальной, избыточной массой или ожирением. Кластеризация факторов риска или инсулинорезистентность

в основном и обуславливают риска СД или сердечно-сосудистых заболеваний, обычно связанных с повышенным ИМТ.

В 2007 году эндокринолог Т. McLaughlin из Калифорнии проверила гипотезу, что факторы риска СД 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний выражено различаются у людей с умеренным ожирением в зависимости от различий в определенном показателе чувствительности к инсулину. В значительной степени влияние ожирения на повышение риска СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний связано с тем, что избыточная масса/ожирение увеличивают вероятность формирования инсулинорезистентности.

В 2008 году профессора N. Stefan из Германии заинтересовал тот факт, что при любом заданном количестве общего жира в организме избыток висцерального жира или накопление жира в печени и скелетных мышцах увеличивает риск инсулинорезистентности, СД2 и атеросклероза. Повышенное накопление жира в печени сопровождается атеросклерозом и метаболическим синдромом независимо от висцерального ожирения. Поскольку процент жира печени — это ключевой фактор метаболически доброкачественного ожирения, еще раз нужно подчеркнуть, что предупреждение и уменьшение накопления жира в печени могут стать мощными инструментами для поддержания чувствительности к инсулину и профилактики атеросклероза.

Еще одно важное исследование в 2008 году провела профессор R.P. Wildman из Нью-Йорка. Она изучила более широкий спектр метаболических нарушений, анализируя не только компоненты метаболического синдрома, но и критерии резистентности к инсулину и воспаления. В результате выявлена большая частота кардиометаболических нарушений у людей с нормальной массой тела, а также высокая распространенность метаболически здоровых людей с ожирением.

В 2013 году профессор J. Fan из Китая исследовал комбинированное воздействие ожирения и метаболических нарушений на риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Лица с метаболическими нарушениями, хотя и с нормальной массой, имели высокий их риск, однако у здоровых людей с избыточной массой и ожирением он был выше, что опровергло представление о том, что метаболически здоровый фенотип ожирения является доброкачественным состоянием.

В 2021 году профессор A. Zembic из Германии эмпирически вывела новое определение метаболически здорового ожирения. Оно разработано для идентификации людей с метаболически здоровым ожирением и основано на наличии СД, лекарственной терапии артериальной гипертензии, показателях систолического артериального давления и индекса талия/бедра. Его можно использовать как в клинических, так и в исследовательских условиях.

Люди с метаболически здоровым ожирением, по данному определению, не подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний или общей смертности. Новое определение может быть важным для стратификации риска смерти не только у пациентов с ожирением, но и у лиц с избыточной и нормальной массой.

В 2024 году ученый-эндокринолог М. Petersen, который проводит исследования метаболизма и липидов в Вашингтонском университете в Сент-Луисе, описал биологию скелетных мышц и жировой ткани при метаболически здоровом ожирении. В отличие от больных с метаболически нездоровым ожирением люди с метаболически здоровым ожирением имеют:

1) измененную биологию скелетных мышц (снижение содержания церамида и повышенную экспрессию генов,

участвующих в катаболизме ВСАА (аминокислот с разветвленной цепью) и митохондриальной структуре);

2) измененную биологию жировой ткани (снижение экспрессии генов, участвующих в воспалении и ремоделировании внеклеточного матрикса, и повышенную экспрессию генов, участвующих в липогенезе);

3) более низкие уровни глюкозы в плазме за 24 часа, инсулина, незэтерифицированных жирных кислот и триглицеридов;

4) более высокие концентрации адипонектина в плазме и более низкие концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 в плазме;

5) менее выраженный окислительный стресс.

Эти результаты являются основой потенциальных механизмов развития метаболически здорового ожирения и метаболической гетерогенности ожирения.

НОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Концепция метаболического здоровья, особенно при ожирении, привлекла большое внимание в научном сообществе и все чаще используется для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, связанных с СД. По результатам систематической оценки многих факторов риска сформулировано определение метаболического здоровья на основе всего трех критериев:

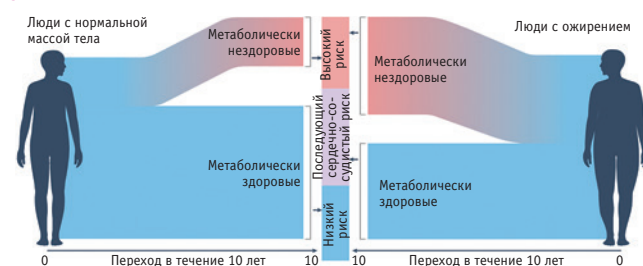
- 1) систолическое артериальное давление менее 130 мм рт. ст. при отсутствии антигипертензивной терапии;
- 2) индекс талия/бедра < 0,95 у женщин и < 1,03 у мужчин;
- 3) отсутствие СД.

Это определение помогает значительно точнее дифференцировать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в разных группах ИМТ, чем метаболический синдром и предполагаемая инсулинорезистентность.

Люди с ожирением, которые поддерживают метаболическое здоровье в течение длительного времени, имеют существенно более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты, перешедшие к метаболически нездоровому ожирению, хотя остается неясным, является ли риск аналогичным таковому у людей со стабильной метаболически здоровой нормальной массой (рис. 1). Неясно также, применимы ли эти выводы к новому определению метаболического здоровья, описанному выше, поскольку продольные исследования изменений в состоянии метаболического здоровья, характеризуемого с помощью нового определения, и последующего риска еще не опубликованы.

Рис. 1. Переход от метаболического здоровья к метаболически нездоровому фенотипу повышает сердечно-сосудистый риск

Fig. 1. Transition from metabolic health to a metabolically impaired phenotype increases the cardiovascular risk



От 30 до 50% людей с метаболически здоровым ожирением перейдут в метаболически нездоровый фенотип в течение 10 лет. Однако такие переходы затрагивают и лиц с нормальной массой тела. Переход к нездоровому фенотипу связан со значительным повышением риска последующих сердечно-сосудистых событий во всех группах ИМТ. Люди, которые способны поддерживать метаболически здоровое ожирение, имеют гораздо более низкий сердечно-сосудистый риск, но этот риск выше, чем у тех, кто поддерживает нормальную массу и метаболическое здоровье.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

При положительном энергетическом балансе гиперплазия жировой ткани, особенно накопление энергии в виде триглицеридов в подкожной жировой ткани ягодично-бедренной области, полезна для метаболического здоровья. Напротив, накопление энергии в абдоминальной подкожной жировой ткани и тем более в висцеральной жировой ткани способствует метаболически нездоровому фенотипу.

Генетика и гормональный статус человека определяют депо жировой ткани или орган (эктопический), в котором хранятся липиды. Эктопическое хранение липидов, например в скелетных мышцах или печени, вызывает резистентность к инсулину, дислипидемию и нарушение секреции гепатокинов. Гепатокины фоллистатин и ингибин β Е из семейства трансформирующего фактора роста β активируются при гепатостеатозе и нарушают накопление липидов в ягодично-бедренной области.

В 2023 году обнаружено, что SNZ10 является геном, наиболее тесно связанным с индексом талия/бедр.

Другая сексуально диморфная регуляция отложения подкожной жировой ткани, ассоциированная с KLF14 (членом семейства факторов транскрипции типа Круппеля), открыта в 2018 году. KLF14, который кодирует импринтированный фактор транскрипции, оказался регулятором экспрессии жировой ткани. У носителей аллеля CD2, близкого к KLF14, жировая ткань нижней части тела (глютео-феморальная жи-

ровая ткань) была смещена в абдоминальные отложения. Важно отметить, что этот генетически обусловленный сдвиг в распределении жировой ткани обнаружен только у женщин.

Различия в распределении жировой ткани у мужчин и женщин зависят от уровней половых гормонов: эстроген регулирует длинную некодирующую РНК HOTAIR (HOX transcript antisense RNA), которая экспрессируется исключительно в глютео-феморальной жировой ткани и играет важную роль в развитии адипоцитов. Следует отметить, что генетический вариант HOTAIR связан с уменьшением массы жировой ткани ягодично-бедренной области (рис. 2).

Повышенное потребление энергии, особенно глюкозы, фруктозы и/или насыщенных жиров, и низкий расход энергии приводят к тому, что энергия хранится в жировой ткани, преимущественно в виде триглицеридов. Кроме того, энергия хранится в виде триглицеридов вне жировой ткани (эктопические липиды) и в виде гликогена. Хранение энергии в виде триглицеридов в подкожной белой жировой ткани в ягодично-бедренной области полезно для метаболического здоровья. Напротив, повышенное хранение энергии в виде триглицеридов в брюшной подкожной белой жировой ткани и в висцеральной белой жировой ткани способствует развитию метаболически нездорового фенотипа.

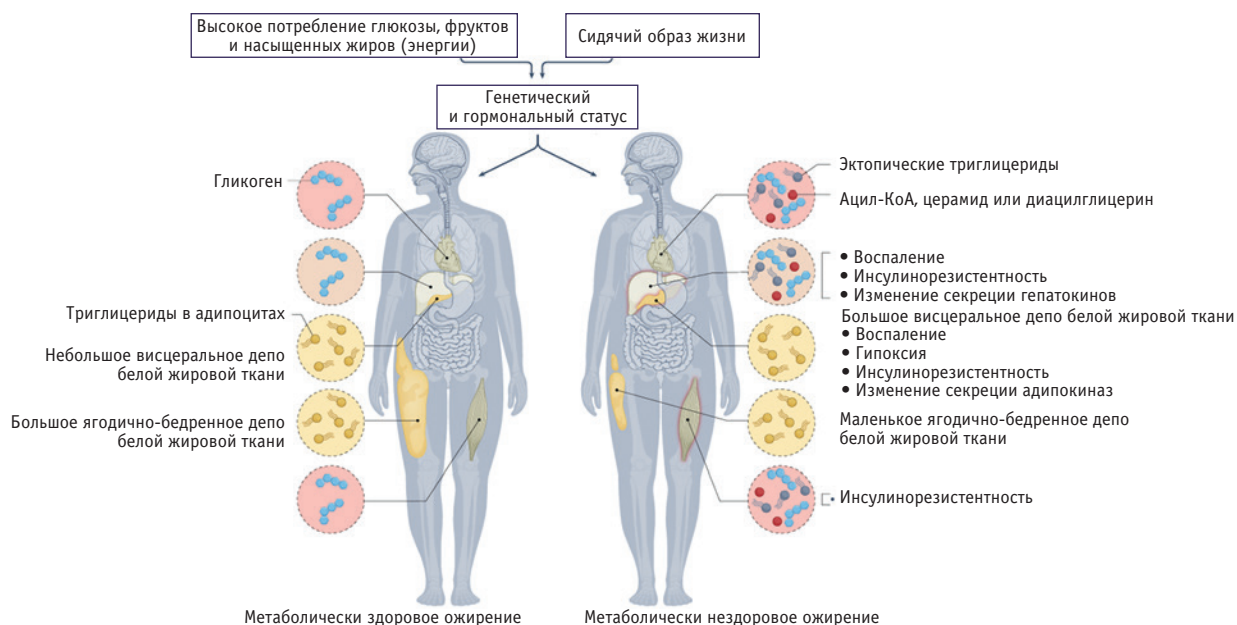
Генетика и гормональный статус являются важными модуляторами этого процесса. В частности, увеличение эктопического накопления липидов связано с повышенной доступностью биоактивных липидов, таких как жирные Ацил-КоА, диацилглицерины и церамиды, которые вызывают субклиническое воспаление и резистентность к инсулину.

СЛЕДУЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КОНЦЕПЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА?

Согласно новому определению метаболического здоровья, у людей с метаболически здоровым ожирением сердечно-сосудистый риск и риск смерти не выше, чем у лиц с метаболически здоровой нормальной массой тела. Концепция

Рис. 2. Источники накопления энергии при положительном энергетическом балансе и метаболическом здоровье

Fig. 2. Sources of energy storage in positive energy balance and metabolic health



метаболического здоровья полезна для стратификации риска у больных с метаболически нездоровым ожирением (рис. 3).

У пациентов с метаболически нездоровым ожирением риск развития СД2 существенно выше, чем при метаболическом здоровье и нормальной массе, и у многих людей метаболически здоровое состояние является временным. Это подчеркивает важность здорового образа жизни, и не следует ограничиваться только контролем массы тела. Увеличение физической активности поможет предупредить появление основных факторов сердечно-сосудистого риска и поддержит метаболическое здоровье. Важно подчеркнуть качество диеты в управлении кардиометаболическим риском.

Нужно учитывать исходное количество жировой ткани и содержание липидов в печени при оценке эффективности стратегий снижения массы для улучшения метаболического здоровья. В связи с этим людям с метаболически нездоровым ожирением может потребоваться большее снижение

массы для достижения состояния метаболического здоровья, особенно тем, у кого высоки масса жировой ткани и содержание липидов в печени.

Применяя концепцию метаболического здоровья, пациенты с ожирением могут легко оценить, в достаточной ли степени у них уменьшилась масса тела для достижения или поддержания метаболического здоровья. Переход от метаболически нездорового состояния к метаболическому здоровью или поддержание метаболического здоровья, независимо от вмешательства в образ жизни и степени снижения массы, дает пациентам сильную мотивацию продолжать свои усилия по поддержанию здоровья.

Барьеры для оценки компонентов метаболического здоровья на практике:

- 1) нет единого протокола для измерения окружности талии;
- 2) влияние различных факторов на показания при измерении артериального давления (положение тела и руки, измерительное устройство, время отдыха, маленькая манжета).

Использование концепции метаболического здоровья поддерживает целевое вмешательство в образ жизни у пациентов с ожирением (определяется в соответствии с их ИМТ) и высоким риском хронических заболеваний.

Переход от метаболически нездорового состояния к метаболическому здоровью или поддержание метаболического здоровья представляют собой цели лечения, которые могут помочь больным сохранить мотивацию к изменению образа жизни. При ожирении и нарушенном метаболическом здоровье следует устанавливать разные цели для снижения массы путем изменения образа жизни в зависимости от степени ожирения.

Лица с метаболически здоровым, и с нездоровым ожирением должны изменить образ жизни для уменьшения массы тела. В то время как у людей с метаболически здоровым ожирением 5% потери массы может быть достаточно для поддержания метаболического здоровья, пациентам с метаболически нездоровым ожирением необходимо снизить массу сильнее (например, до 15% в зависимости от исходной) для достижения состояния метаболического здоровья. Если эти меры неэффективны, следует начать фармакологическое лечение в качестве дополнения к вышеуказанному вмешательству в образ жизни, а некоторым пациентам может потребоваться бариатрическая операция.

В глобальном масштабе было подсчитано, что общая распространенность метаболически здорового ожирения составила 7,3% (по данным метаанализа 32 когортных исследований). С момента возникновения концепции фенотипа метаболически здорового ожирения ведутся дебаты о том, действительно ли при таком фенотипе не развивается инсулинорезистентность и не повышается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с таковым у метаболически здоровых людей без ожирения, или же метаболически здоровое ожирение само по себе — неправильный термин, и никакая форма ожирения никогда не может называться здоровой.

На сегодняшний день нет четкого консенсуса по характеристике метаболически здорового ожирения, и для описания этого фенотипа использовано более 30 различных определений. В большинстве из них в качестве критериев выступают наличие ожирения по ИМТ и полное отсутствие компонентов метаболического синдрома (рис. 4).

Некоторые определения рассматривают индексы инсулинорезистентности и воспалительные маркеры в дополнение к компонентам метаболического синдрома.

Рис. 3. Стратегия выявления и лечения метаболически здоровых и подверженных метаболическому риску людей с ожирением
Fig. 3. An approach to identify and manage metabolically healthy and metabolically compromised individuals with obesity

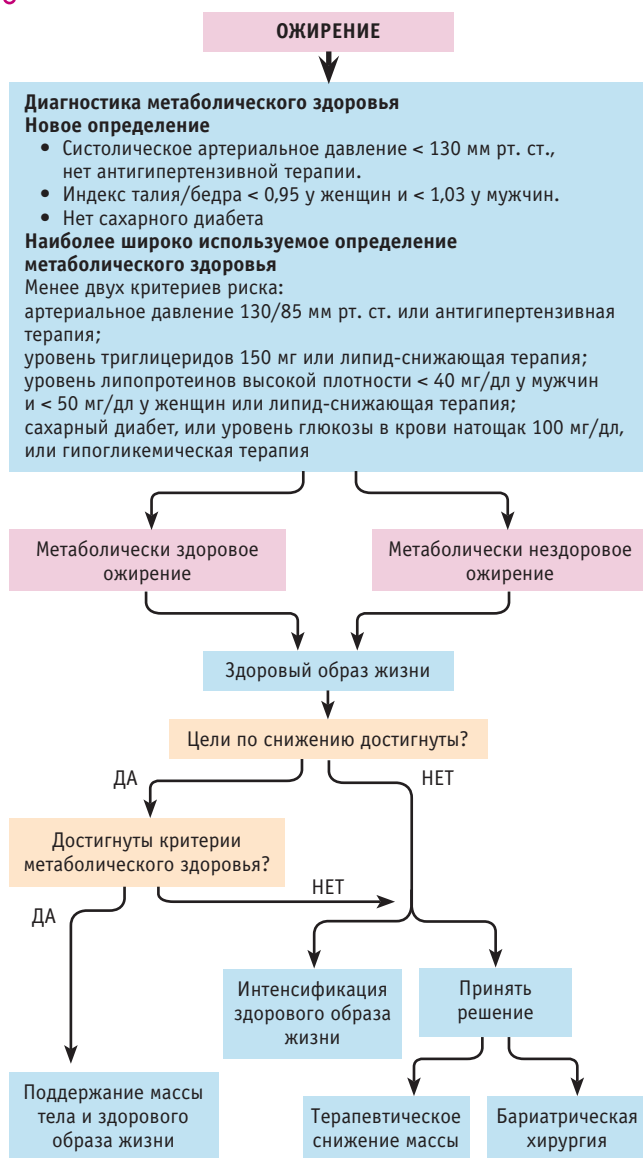
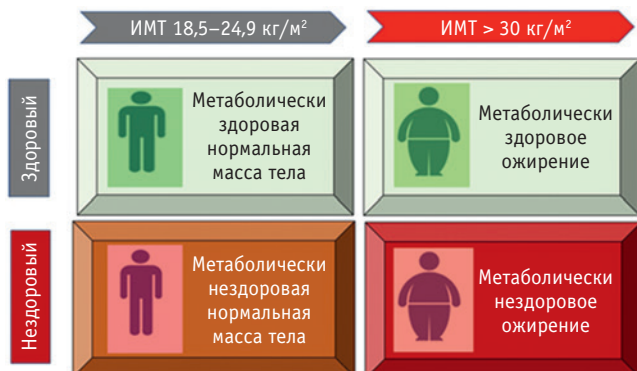


Рис. 4. Классификация фенотипов на основе индекса массы тела (ИМТ) и метаболического здоровья

Fig. 4. Phenotype classification based on the body mass index (BMI) and metabolic health



Новейшее определение подчеркивает важность соотношения талия/бедра — более сильного индикатора атерогенного риска, чем дислипидемия.

Для понимания метаболических изменений проводятся исследования различных биомаркеров при разных фенотипах ожирения. Список потенциальных биологических регуляторов и гомеостатических агентов, которые могут быть полезны для дифференциации фенотипа ожирения, представлены на рисунке 5. За последние 20 лет исследования воспаления и биомаркеров адипоцитов продвинули наши знания о метаболическом синдроме дальше классической дисфункции β клеток и дислипидемии.

УПРАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Только 25–50% лиц с метаболически здоровым ожирением сохранили фенотип в течение 10-летнего периода наблюдения, 40% с нормальной массой тела перешли к метаболически нездоровому фенотипу через 10 лет. Независимо от фенотипа консервативные подходы, сосредоточенные на изменении образа жизни, имеют ограниченную долгосрочную эффективность.

Модель метаболически здорового ожирения представляет интерес, потому что она демонстрирует известный фактор риска (ожирение), свободный от метаболических проявлений метаболического синдрома, а также находится в динамическом состоянии, которое в любой момент может перейти в более тяжелый фенотип. Можно предотвратить развитие метаболического синдрома и неблагоприятные клинические исходы, понимая молекулярные пути, ответственные за стабильность данного фенотипа. Ответ на вопрос о том, является ли метаболически здоровый фенотип ожирения атипичной нормой или прогрессирующим заболеванием, со временем становится яснее, а окончательный вердикт во многом зависит от результатов долгосрочных проспективных наблюдений [3].

Об авторе / About the author

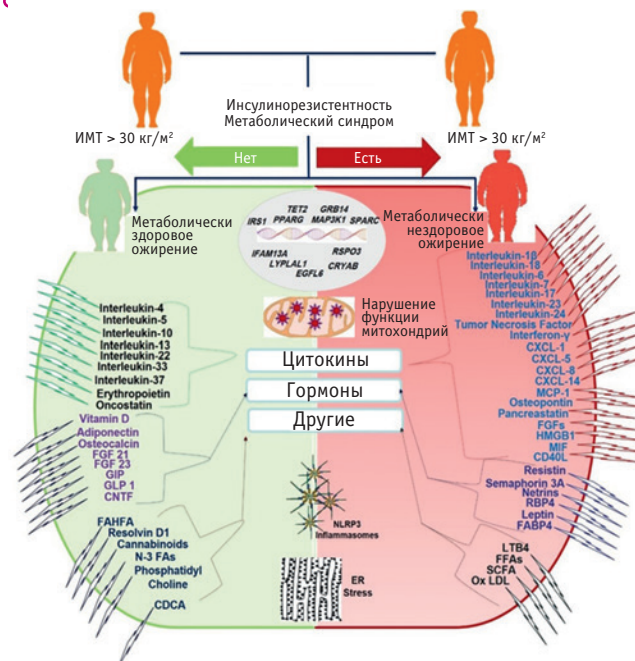
Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биозтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <http://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schulze M.B., Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2024;20(11):633–46. doi: 10.1038/s41574-024-01008-5
- Wani K., Kumar B., Saba I., Sabico S. The metabolically healthy obese phenotype: the atypical normal or disorder in progress? *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2023;37(6):2863–76. DOI: 10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233706.284
- Johnson C., Drummer Iv C., Shan H., Shao Y. et al. A novel subset of CD95+ pro-inflammatory macrophages overcome miR155 deficiency and may serve as a switch from metabolically healthy obesity to metabolically unhealthy obesity. *Front. Immunol.* 2021;11:619951. DOI: 10.3389/fimmu.2020.619951

Рис. 5. Новые потенциальные биомаркеры иммунometabolizma [2]

Fig. 5. New potential biomarkers of immune metabolism [2]



ческого синдрома и неблагоприятные клинические исходы, понимая молекулярные пути, ответственные за стабильность данного фенотипа. Ответ на вопрос о том, является ли метаболически здоровый фенотип ожирения атипичной нормой или прогрессирующим заболеванием, со временем становится яснее, а окончательный вердикт во многом зависит от результатов долгосрочных проспективных наблюдений [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К счастью, на сегодняшний день наблюдается тенденция к приоритету сохранения метаболического здоровья и предотвращения перехода из одного фенотипа в другой. Это связано с тем, что метаболическое здоровье является ключевым фактором в профилактике и лечении большинства хронических заболеваний. Сохранение метаболического здоровья — важнейшее направление современной медицины, и оно требует комплексного подхода, включающего в себя выявление факторов риска, модификацию образа жизни, поиск новых возможностей коррекции факторов риска и взаимодействие разных специалистов во благо пациентов.

Поступила / Received: 01.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.11.2024

Влияние возраста на экспрессию церамид-метаболизирующих ферментов в жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца

Е.В. Белик¹, С.Е. Долматова^{1, 2} ✉, Ю.А. Дылева¹, Е.Г. Учасова¹, Е.Е. Горбатовская^{1, 2}, О.В. Груздева^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление особенностей экспрессии генов ферментов синтеза *de novo* и ферментов деградации церамидов (Cer) в жировых депо различной локализации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от возраста.

Дизайн. Одноцентровое проспективное клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Биоптаты подкожной (ПЖТ), эпикардиальной (ЭЖТ), периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) получены во время коронарного шунтирования. Экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo* (субъединиц C1 и C2 серин-пальмитойлтрансферазы — *SPTLC1*, *SPTLC2*; церамидсинтазы 1–6 — *CERS1–6*; дигидроцерамиддесатуразы — *DEGS1*) и деградации Cer (кислой церамидазы — *ASAH1*, сфингомиелинсинтазы 1 и 2 — *SGMS1* и *SGMS2*) оценена при помощи количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. Экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo* максимальна в ЖТ сердца у лиц 75 лет и старше, высокий уровень *CERS5* и *CERS6* (продуцирующих Cer14:0 и Cer16:0) в ЭЖТ — у больных 60–74 лет. Наибольшая экспрессия гена *CERS2* (синтезирующей Cer20:0, 22:0, 24:0, 24:1, 26:0) в ЭЖТ наблюдалась в группе лиц 60–74 лет, в ПВЖТ — 75 лет и старше. Повышенная экспрессия гена *ASAH1* (деградация Cer на сфингозин и свободные жирные кислоты) выявлена у пациентов 75 лет и старше, генов *SGMS1* и *SGMS2* (преобразование Cer в сфингомиелин) — у лиц 60–74 лет во всех ЖТ. Эти результаты свидетельствуют о модуляции синтеза и накоплении Cer в ЖТ сердечной локализации с возрастом.

Заключение. ЖТ пациентов с ИБС различалась по уровню экспрессии генов ферментов синтеза *de novo* и деградации Cer в зависимости от возраста. Вероятно, ЖТ сердечной локализации подвергается более глубокому возрастному ремоделированию, что может приводить к накоплению Cer в ЭЖТ и ПВЖТ.

Ключевые слова: экспрессия генов ферментов, синтез церамидов, деградация церамидов, возраст, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Белик Е.В., Долматова С.Е., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Горбатовская Е.Е., Груздева О.В. Влияние возраста на экспрессию церамид-метаболизирующих ферментов в жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца. Доктор.Ру. 2024;23(8):15–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-15-22

The Effect of Age on the Expression of Ceramide-Metabolizing Enzymes in the Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease

E.V. Belik¹, S.E. Dolmatova^{1, 2} ✉, Yu.A. Dyleva¹, E.G. Uchasova¹, E.E. Gorbatsovskaya^{1, 2}, O.V. Gruzdeva^{1, 2}

¹ Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the features of gene expression of *de novo* synthesis enzymes and ceramide (Cer) degradation enzymes in fat depots of various localization in patients with cardiovascular diseases, depending on age.

Design. A single-center prospective clinical study.

Materials and methods. 60 patients with coronary artery disease (CAD) were examined. Biopsies of subcutaneous (SAT), epicardial (EAT), and perivascular adipose tissue (PVAT) were obtained during coronary bypass surgery. Gene expression of *de novo* Cer synthesis enzymes (C1 and C2 subunits of serine palmitoyltransferase — *SPTLC1*, *SPTLC2*; ceramide synthase 1–6 — *CERS1–6*; dihydroceramide desaturase — *DEGS1*) and degradation of Cer (acid ceramidase — *ASAH1*, sphingomyelin synthase 1 and 2 — *SGMS1* and *SGMS2*) were evaluated using quantitative polymerase chain reaction.

Results. The expression of Cer *de novo* synthesis enzyme genes is maximal in the ventricular tract of persons 75 years and older, with a high level of *CERS5* and *CERS6* (producing Cer14:0 and Cer16:0) in EAT — in persons 60–74 years old. The highest expression of the *CERS2* gene (synthesizing Cer 20:0, 22:0, 24:0, 24:1, 26:0) in EAT, it was observed in the group of people aged 60–74 years, in PVAT — 75 years and older. Increased expression of the *ASAH1* gene (degradation of Cer to sphingosine and free fatty acids) was detected in patients 75 years and older, *SGMS1* and *SGMS2* genes (conversion of Cer to sphingomyelin) — in persons 60–74 years of age in all AT. These results indicate the modulation of synthesis and accumulation of Cer in the AT ventricular localization with age.

Conclusion. The AT of patients with coronary heart disease differed in the level of expression of *de novo* synthesis enzyme genes and Cer degradation depending on age. It is likely that the AT ventricular localization undergoes deeper age-related remodeling, which can lead to the accumulation of Cer in the EAT and PVAT.

Keywords: enzyme gene expression, ceramide synthesis, ceramide degradation, age, coronary heart disease.

For citation: Belik E.V., Dolmatova S.E., Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Gorbatsovskaya E.E., Gruzdeva O.V. The effect of age on the expression of ceramide-metabolizing enzymes in the adipose tissue of patients with coronary artery disease. Doctor.Ru. 2024;23(8):15–22. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-15-22

✉ Долматова Софья Евгеньевна / Dolmatova, S.E. — E-mail: soniad_30_09@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что с увеличением возраста жировая ткань (ЖТ), которая является не только местом хранения, но и активным эндокринным органом, претерпевает значительные изменения. Ремоделирование ЖТ включает перераспределение отложений и состава параллельно с функциональными нарушениями, такими как дефектный адипогенез, воспаление, выработка адипоцитокинов и резистентность к инсулину. Старение ЖТ влияет и на другие органы, способствуя аккумуляции липидов в не предназначенных для их хранения местах, что приводит к системному воспалению, нарушению работы метаболической системы и ускорению процессов старения [1].

Недавние достижения в области липидомии позволили изучить сложный липидный состав ЖТ и его роль в метаболических нарушениях при ожирении, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Кроме того, липидомия способствовала значительно более глубокому пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе этих нарушений, идентификации биоактивных липидных медиаторов и потенциальных терапевтических мишеней [2].

Среди всех липидов особое внимание уделяется церамидам (Cer) и их метаболитам. Считается, что накопление Cer наиболее опасно, поскольку ведет к липотоксичности, вызывающей ряд клеточных дисфункций, лежащих в основе различных кардиометаболических заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В экспериментальных работах показано значительное увеличение уровней Cer в стареющих клетках и мышцах [4].

Cer способны модулировать сигнальные пути, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, синтеза триацилглицеридов (ТАГ), развитии апоптоза, фиброза и атеросклероза. Но до сих пор не определено, происходит ли модуляция Cer в ответ на типовые патологические процессы, такие как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, воспаление, или же Cer активно участвуют в развитии заболеваний, вызывая дисфункциональные изменения в органах и тканях [3, 5].

Содержание Cer в адипоцитах зависит от соотношения процессов их образования и утилизации, что особенно важно для эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), локализованных в непосредственной близости от очага поражения при ИБС [6]. Ингибирование синтеза либо ускорение деградации Cer приводит к снижению их уровня и облегчает течение атеросклероза [7].

Стратегия снижения/нормализации уровней Cer при ИБС, инфаркте миокарда, артериальной гипертензии привлекает все большее внимание исследователей. Ранее нами продемонстрирована активация синтеза Cer *de novo* в ЖТ эпикардиальной локализации при коронарогенной патологии, что может приводить к аккумуляции Cer, потенцируя ряд патологических процессов, ассоциированных с атеросклерозом [8].

Деградация Cer на сфингозин и свободные жирные кислоты (ЖК) в аппарате Гольджи опосредуется ферментом церамидазой. В сердце экспрессируется кислая церамидаза (ASAH1), сверхэкспрессия которой снижает интенсивность гибели кардиомиоцитов и обеспечивает кардиопротекцию [9]. Кроме того, Cer являются субстратом для фермента сфингомиелинсинтазы (SMS), имеющей несколько изоформ. SMS1 отвечает за синтез сфингомиелина (SM) в аппарате Гольджи (SGMS1), а SMS2 — в плазматической мембране (SGMS2). Повышенное содержание SM (образовавшегося под действием SGMS1 и SGMS2) в стенке аорты и плазме ассоциировано с атеросклерозом [10].

Изучение старения ЖТ является потенциальной стратегией увеличения продолжительности жизни населения. Поскольку ЖТ может играть ключевую роль в процессе старения и быть терапевтической мишенью для лечения возрастных заболеваний, необходимо ее дальнейшее исследование.

Для раннего выявления пациентов высокого риска активно изучается изменение уровней циркулирующих Cer в зависимости от возраста [11, 12]. Однако данные об уровне экспрессии генов ферментов Cer в ЖТ сердца и сосудов и их связи с возрастом практически отсутствуют [13].

Цель исследования: выявление особенностей экспрессии генов ферментов синтеза Cer *de novo* и ферментов деградации Cer в жировых депо различной локализации у пациентов с ССЗ в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное клиническое исследование проводилось на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово с января 2023 года по январь 2024 года.

Экспрессия генов ферментов синтеза *de novo* и деградации Cer в локальных жировых депо определена у 60 пациентов с ИБС. У всех обследованных проведена прямая реваскуляризация миокарда методом коронарного шунтирования (КШ).

Обследованные пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом организации. Пациентов включали в исследование, согласно ГОСТ Р 52379-2005 («Надлежащая клиническая практика») и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы медицинских исследований с участием человека) с учетом изменений, принятых в 2013 г., Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., а также критериям включения и исключения.

Критерии включения: наличие клиники стенокардии I–III функционального класса и/или постинфарктного кардиосклероза, показаний к КШ (с учетом данных коронарографии), согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: отказ от участия, возраст старше 80 лет, наличие клинически значимой сопутствующей патологии в анамнезе или выявленной на госпитальном этапе.

Как видно из таблицы 1, в которой представлена клинико-анамнестическая характеристика обследованных, преобладали мужчины. Нами зафиксированы следующие кардиоваскулярные факторы риска: артериальная гипертензия, установленная при артериальном давлении $\geq 140/90$ мм рт. ст.; дислипидемия на основании ранее зафиксированного в течение как минимум 1 года повышения уровня общего холестерина (ХС) в сыворотке $> 5,2$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 4,0$ ммоль/л, ТАГ $> 2,2$ ммоль/л или применения гиполлипидемических средств; курение (по крайней мере одной сигареты в день в прошлом году).

Систолическая функция левого желудочка оценивалась по фракции выброса по Тейхольцу и соответствовала сохранной. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (2020) и Европейского общества кардиологов (2020), на госпитальном этапе все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию.

Во время аортокоронарного шунтирования получали образцы локальных жировых депо различной локализации: подкожной ЖТ (ПЖТ) (подкожная клетчатка нижнего

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (n = 60)**Table 1.** Clinical and anamnesic characteristics of patients (n = 60)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	37 (61,7)
Возраст, годы, Me (Q25; Q75)	65,9 (49,5; 77,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	25,5 (22,4; 30,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (58,3)
Дислипидемия, n (%)	27 (45,0)
Курение, n (%)	31 (51,7)
Впервые диагностированная ишемическая болезнь сердца при госпитализации, n (%)	36 (60,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	43 (71,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	10 (16,7)
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	10 (16,7)
Нет стенокардии, n (%)	2 (3,3)
Стенокардия I функционального класса (ФК), n (%)	0
Стенокардия II ФК, n (%)	25 (41,7)
Стенокардия III ФК, n (%)	33 (55,0)
Стенокардия IV ФК, n (%)	0
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I ФК, n (%)	33 (55,0)
ХСН II ФК, n (%)	27 (45,0)
ХСН III ФК, n (%)	0
ХСН IV ФК, n (%)	0
Атеросклероз одной коронарной артерии (КА), n (%)	2 (3,3)
Атеросклероз двух КА, n (%)	9 (15,0)
Атеросклероз трех и более КА, n (%)	49 (81,7)
Фракция выброса, %, Me (Q25; Q75)	52,5 (45,2; 59,1)
<i>Липидограмма, Me (Q25; Q75)</i>	
Общий холестерин, ммоль/л	5,87 (4,11; 8,37)
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,90 (0,49; 0,96)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,33 (2,97; 5,69)
Холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л	0,61 (0,47; 1,35)
Триацилглицериды, ммоль/л	1,77 (1,55; 2,88)
Индекс атерогенности	3,39 (2,76; 4,38)
<i>Терапия на госпитальном этапе, n (%)</i>	
Ацетилсалициловая кислота	55 (91,7)
Клопидогрел	7 (11,7)
Варфарин	0
β-блокаторы	55 (91,7)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	45 (75,0)
Статины	60 (100,0)
Блокаторы Са-каналов	45 (75,0)
Нитраты	3 (5,0)
Диуретики	49 (81,7)

угла средостенной раны), ЭЖТ (правые отделы сердца — предсердие и желудочек), ПБЖТ (область ствола левой коронарной артерии) массой 3–5 г, которые подвергались криогенной заморозке в жидком азоте и хранению при температуре –150 °С.

Экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo* (субъединиц C1 и C2 серин-пальмитоилтрансферазы — *SPTLC1*, *SPTLC2*; церамидсинтазы 1–6 — *CERS1–6*; дигидроцерамид-десатуразы — *DEGS1*) и деградации Cer (*ASAH1*, *SMS 1* и *2* — *SGMS1* и *SGMS2*) оценена при помощи количественной полимеразной цепной реакции.

Подробное описание экстракции РНК и количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения экспрессии генов ферментов синтеза *de novo* и деградации Cer приведено в ранее опубликованной нами работе [13].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Для выявления различий между группами использовали непараметрические критерии. Сравнение трех независимых групп проводили при помощи критерия Краскела — Уоллиса с последующим попарным сравнением U-критерия Манна — Уитни. Категориальные переменные, выраженные в процентах, сравнивали с применением критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ на всех этапах статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом того, что дислипидемия, как и экспрессия церамид-метаболизирующих ферментов, ассоциирована с возрастом, нами оценен липидный спектр пациентов. Пациенты с ИБС были разделены на три возрастные группы: моложе 60 лет, 60–74 года и 75 лет и старше. При межгрупповом сравнении показатели липидного спектра статистически значимо не различались в зависимости от возраста (табл. 2).

Далее определена экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo*. Установлено, что максимальный уровень матричной РНК (мРНК) гена основной (регуляторной) субъединицы C1 ключевого фермента синтеза Cer *de novo* серин-пальмитоилтрансферазы *SPTLC1* наблюдался в ЖТ сердечной локализации (ЭЖТ и ПБЖТ) пациентов с ИБС 75 лет и старше. Экспрессия гена *CERS1*, церамидсинтазы, продуцирующей Cer18:0, была минимальна в ЭЖТ и ПЖТ в группе 60–74 лет. При этом самые высокие уровни мРНК *CERS1* наблюдались у лиц 75 лет и старше независимо от локализации ЖТ.

Низкие уровни мРНК *CERS2*, синтезирующей Cer20:0, 22:0, 24:0, 24:1, 26:0, выявлены в ЖТ сердечной локализации у пациентов младше 60 лет, в отличие от ПЖТ, где ее концентрация оказалась максимальной. Наибольшая экспрессия гена *CERS2* в ЭЖТ наблюдалась в группе лиц 60–74 лет, в ПБЖТ — 75 лет и старше. Максимальная экспрессия гена *CERS3*, ответственной за продукцию Cer22–26, выявлена у лиц 75 лет и старше во всех типах ЖТ, наименьшая — в группе младше 60 лет.

Самый высокий уровень мРНК *CERS4* (Cer18:0, Cer20:0) в ЖТ независимо от локализации отмечался у пациентов 75 лет и старше.

Экспрессия генов *CERS5* и *CERS6*, продуцирующих Cer14:0 и Cer16:0, в ПЖТ и ПБЖТ была максимальной в группе 75 лет и старше, тогда как в ЭЖТ — у пациентов 60–74 лет. При этом

Таблица 2. Характеристика липидного спектра пациентов в зависимости от возраста, Me (Q25; Q75)
Table 2. Characteristics of the lipid spectrum of patients depending on age, Me (Q25; Q75)

Параметр	Пациенты моложе 60 лет	Пациенты 60–74 лет	Пациенты 75 лет и старше	p
Общий холестерин, ммоль/л	3,60 (3,05; 4,45)	3,55 (2,90; 3,90)	3,45 (2,80; 4,10)	0,6831
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,13 (1,08; 1,20)	0,74 (0,67; 1,30)	1,25 (1,18; 1,33)	0,2209
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	1,83 (1,31; 2,48)	1,40 (1,16; 1,72)	1,61 (1,19; 2,22)	0,4920
Триацилглицериды, ммоль/л	1,40 (1,25; 1,90)	1,65 (1,50; 2,80)	1,15 (0,85; 1,35)	0,0687
Индекс атерогенности	2,05 (1,50; 2,90)	3,25 (1,95; 3,95)	1,65 (1,35; 2,05)	0,4018

минимальная экспрессия *CERS5* и *CERS6* во всех типах ЖТ выявлена в группе моложе 60 лет.

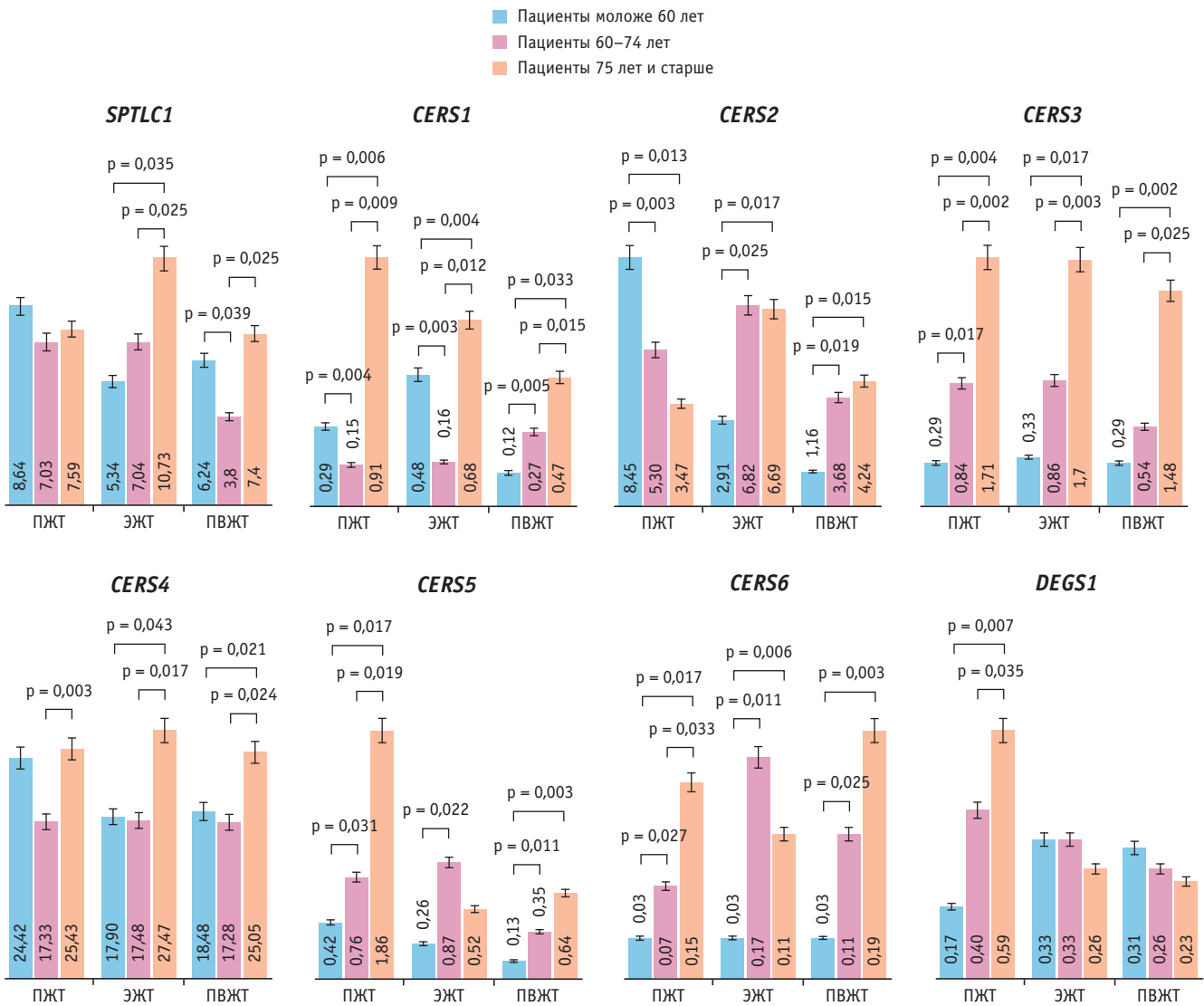
Уровни мРНК *DEGS1*, катализирующей добавление характерной 4,5-транс-двойной связи в дигидроцерамиды, которая придает Cer уникальные свойства для индукции апоп-

тоза, аутофагии и окислительного стресса, различались только в ЖТ подкожной локализации: наибольший уровень выявлен у пациентов старше 75 лет, минимальный — младше 60 лет. В ЖТ сердечной локализации (ЭЖТ и ПВЖТ) статистически значимые различия не обнаружены (рис. 1).

Рис. 1. Экспрессия генов ферментов синтеза церамидов *de novo* в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов в зависимости от возраста, ΔCt.

Примечание. Здесь и в рисунке 2: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань

Fig. 1. Expression of genes of *de novo* ceramide synthesis enzymes in extracts of lipids of tissues of local fat depots of patients depending on age, ΔCt



Затем мы изучили экспрессию генов ферментов, утилизирующих Cer. Установлено, что у пациентов с ИБС 75 лет и старше самая высокая экспрессия гена *ASAH1*, отвечающей за деградацию Cer на сфингозин и свободные ЖК, независимо от локализации ЖТ; она превышала показатели у лиц младше 60 лет и 60–74 лет в ПЖТ и у больных моложе 60 лет в ЭЖТ и ПВЖТ. Максимальные уровни мРНК генов *SMS1* и *2* (*SGMS1* и *SGMS2*), преобразующих Cer в SM, выявлены в группе 60–74 лет во всех типах ЖТ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тесная взаимосвязь возраста с распространенностью ИБС не вызывает сомнений [14]. Сердце особенно подвержено возрастным изменениям при старении из-за зависимости миокарда от митохондриального β -окисления ЖК для получения энергии. Молекулярные механизмы старения сердца включают несколько факторов, в том числе накопление Cer и усиление окислительного стресса [15]. Так, R. Rodríguez-Calvo и соавт. показали двукратное накопление Cer в сердце мышей с ускоренным старением (сфингомиелиназа — SAM) по сравнению с таковым у мышей, устойчивых к ускоренному старению (SAM-R1) [16].

Существует ассоциация циркулирующих в кровотоке длинноцепочечных Cer с возрастом [11, 12]. Кроме того, повышенные уровни определенных Cer являются независимыми от традиционных биомаркеров, таких как холестерин, предикторами неблагоприятных кардиометаболических событий у пациентов с ИБС и без нее [17].

Поскольку гомеостаз Cer в адипоцитах зависит от баланса их образования и утилизации, в проведенном исследовании определена экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo* в ЖТ пациентов с ИБС в зависимости от возраста. Повышенная экспрессия *SPTLC1* наблюдалась в ЖТ сердечной локализации (ЭЖТ и ПВЖТ) пациентов с ИБС 75 лет и старше, как и максимальные уровни мРНК генов ферментов синтеза церамидов *de novo*. Однако самый высокий уровень мРНК *CERS5* и *CERS6*, продуцирующих Cer14:0 и Cer16:0,

в ЭЖТ был у больных 60–74 лет. Полученные данные свидетельствуют об активации синтеза Cer *de novo* в ЖТ сердечной локализации с возрастом.

Благодаря четко скоординированной последовательности действий четырех ферментов (*SPTLC1*, 3-кетодигидросфингозинредуктазы, *CERS*, *DEGS1*) генерируется до 80% клеточных Cer. Наличие шести изоформ *CERS* (*CERS1*–*CERS6*) обеспечивает видовое разнообразие Cer [18]. *CERS1*, *CERS5* и *CERS6* присоединяют к сфинганину ЖК C14–C18, в то время как *CERS2*, *CERS3* и *CERS4* добавляют ЖК C18–C26 и более. Сверхэкспрессия одной из *CERS* приводит к повышенному синтезу Cer с определенной длиной ацильной цепи [19]. Известно, что экспрессия генов *CERS* меняется при патофизиологических состояниях [20]. Дисбаланс *CERS* способствует увеличению концентрации Cer, изменяя гомеостаз клетки. Однако механизмы и значения нарушения соотношений Cer до конца не изучены [21].

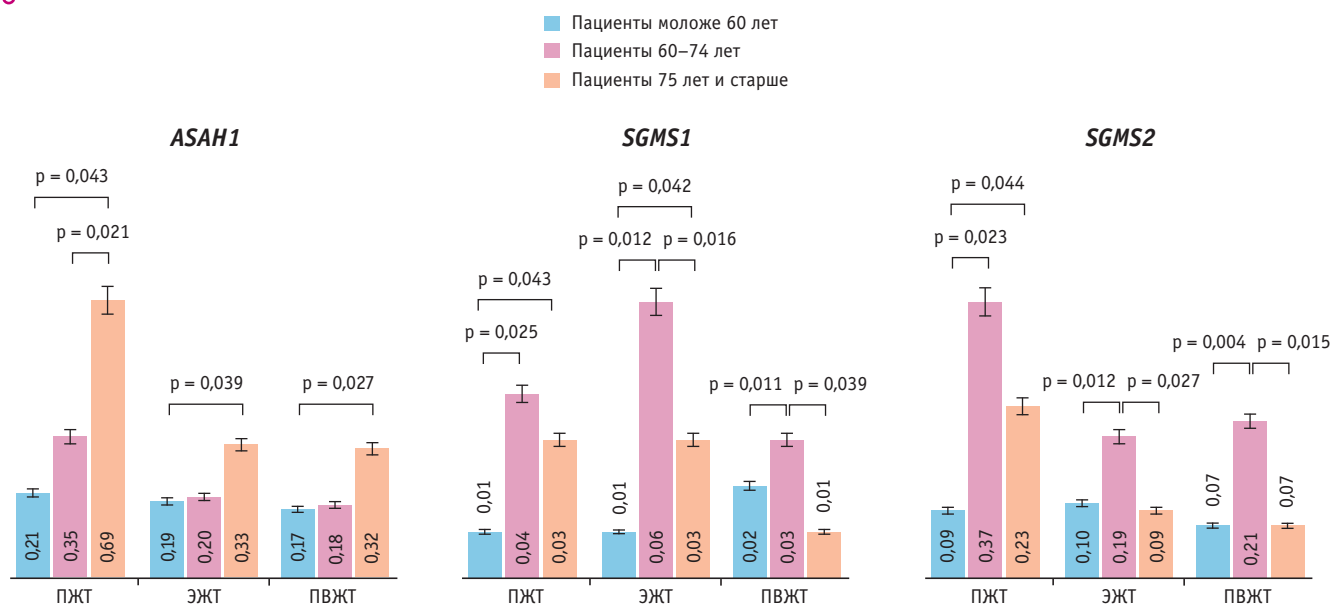
В экспериментальных работах показана активация *SPTLC1*-субъединицы у мышей дикого типа в условиях физиологического стресса эндоплазматического ретикула (ЭПР), вызванного диетой с высоким содержанием жиров, что приводит к увеличению продукции Cer [22]. A.U. Włachnio-Zabielska и соавт. также продемонстрировали значительное увеличение уровня мРНК обеих субъединиц SPT (*SPTLC1* и *SPTLC2*) в образцах ПЖТ брюшной полости лиц с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) по сравнению с таковым в контрольной группе без ожирения (ИМТ < 25 кг/м²) [23].

Поскольку ИМТ обследованных нами пациентов с ИБС составил 25,5 (22,4; 30,3) кг/м², можно предположить, что повышенная экспрессия генов ферментов синтеза Cer *de novo* в адипоцитах сердечной локализации обусловлена ишемией/гипоксией миокарда вследствие атеросклероза коронарных артерий.

Считается, что ЖТ сердца обладает большей метаболической активностью, в том числе способностью поглощать и высвобождать свободные ЖК [24]. Усиление липолиза при ишемии/гипоксии миокарда обусловлено активацией

Рис. 2. Экспрессия генов ферментов деградации церамидов в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов в зависимости от возраста, ΔCt

Fig. 2. Expression of ceramide degradation enzymes genes in lipid extracts of tissues of local fat depots of patients, depending on age, ΔCt



симптоадреналовой системы, что сопровождается накоплением насыщенных ЖК в большом круге кровообращения. Избыток ЖК, в свою очередь, может вызывать активацию Toll-подобных рецепторов (TLR) 4 на адипоцитах, гипоксию, воспаление и ожирение [25, 26]. Все это способствует увеличению экспрессии генов ферментов биосинтеза *Cer de novo* в условиях воспаления/гипоксии/ишемии, что подтверждается результатами нашего исследования.

Затем мы оценили уровни экспрессии генов ферментов деградации *Cer* в ЖТ пациентов с ИБС в зависимости от возраста. Согласно полученным данным, у лиц 75 лет и старше *Cer* деградируют преимущественно на сфингозин и свободные ЖК независимо от локализации ЖТ. Так как экспрессия *ASAH1* в адипоцитах ЖТ пациентов 75 лет и старше значительно превышала таковую лиц с ИБС младшего возраста, можно высказать предположение, что при старении наблюдается активация не только ферментов синтеза *Cer de novo*, но и ферментов утилизации, таких как лизосомальная церамидаза.

Лизосомальная церамидаза диацилирует *Cer*, образующиеся при деградации сфинголипидов плазматической мембраны [27]. *ASAH1* гидролизует в основном ненасыщенные длинноцепочечные *Cer* [28], избыток которых выявлен нами у пациентов старшего возраста.

Образующийся сфингозин может фосфорилироваться сфингозинкиназой в сфингозин-1-фосфат, обладающий свойствами, противоположными *Cer*. В то же время сфингозин является субстратом для *CERS* и может повторно включаться в биосинтез *Cer de novo* [29].

Другой путь утилизации *Cer* — это образование *SM*. Синтез *SM* в клетках, в том числе адипоцитах, протекает при участии фермента *SMS*, имеющей несколько изоформ: *SMS1* локализована в аппарате Гольджи, *SMS2* — преимущественно в плазматической мембране. *Cer*, образуемые в ЭПР, посредством везикулярного и неvesикулярного транспорта переносятся в аппарат Гольджи, где метаболизируются в сложные сфинголипиды, в том числе в *SM* [28].

Согласно полученным нами данным, максимальные уровни мРНК генов ферментов *SGMS1* и *SGMS2*, преобразующих *Cer* в *SM*, выявлены в группе 60–74 лет во всех типах ЖТ. Поскольку максимальная экспрессия *SMS1* в ЭЖТ пациентов с ИБС 60–74 лет сочеталась с высокой экспрессией *SMS2* в ЭЖТ и ПВЖТ, можно высказать предположение, что у лиц этого возраста активированы пути синтеза *SM* не только внутри адипоцита, но и в большей степени в плазматической мембране адипоцита. Таким образом, в группе лиц 60–74 лет *Cer* преобразуются преимущественно в *SM* во всех типах ЖТ, что может способствовать аккумуляции не только *Cer*, но и *SM*, ассоциированного с атеросклеротическими процессами.

Показано, что *SM* обнаруживается в атеросклеротических бляшках людей [30], а также является основным сфинголипидом в атерогенных апоВ-содержащих липопротеинах, таких как липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП и хиломикроны. При этом ЛПНП бляшек содержат намного больше *SM*, чем ЛПНП плазмы.

J.S. Monette и соавт. предположили, что увеличение содержания *Cer* C16, C18 и C24:1 в митохондриях стареющего сердца крысы может быть связано с повышенным гидролизом *SM*, вызванным нейтральной *SAM*, активность которой усиливается с возрастом [31]. Однако при оценке экспрессии нейтральной и кислой *SAM* в сердце различия в активности этих ферментов между мышами *SAM* и *SAM-R1* отсутствовали. Авторы сделали вывод, что синтез *Cer* в сердцах мышей *SAM* происходил по пути *de novo*, что может привести к накоплению *Cer* в сердце и окружающей ЖТ в результате несоответствия между импортом и утилизацией ЖК [16].

В экспериментальных исследованиях показано, что сочетание дефицита *SMS1+2* с нокаутом *ApoE* или рецептора ЛПНП уменьшает атеросклеротические проявления у мышей, и это может послужить одной из теоретических основ для разработки стратегий лечения ССЗ у людей [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы показали, что локальные жировые депо пациентов с ИБС различались по уровню экспрессии генов ферментов синтеза *de novo* и деградации *Cer* в зависимости от возраста. Полученные результаты свидетельствуют о модуляции синтеза *Cer* и их накоплении преимущественно в ЖТ эпикардиальной и периваскулярной локализации при ИБС с возрастом. Наблюдаемое увеличение экспрессии генов ферментов может быть обусловлено рядом причин: избытком ЖК, гипоксией, воспалением, активацией TLR4 рецепторов на адипоцитах.

Благодаря множеству метаболических эффектов использование *Cer* в качестве биомаркеров и мишеней персонализированной терапии перспективно для выявления больных высокого риска и улучшения лечебно-диагностических стратегий при ССЗ. Регуляция метаболизма *Cer* за счет коррекции экспрессии генов ферментов их синтеза и распада представляет собой привлекательную терапевтическую стратегию уменьшения уровней *Cer* в плазме и периферических тканях, в том числе в сердце и сосудах, и имеет огромные перспективы в лечении многих сердечно-сосудистых патологий.

Однако наше исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, оно одноцентровое, во-вторых, размер выборки небольшой. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы оценить влияние церамидного профиля ЖТ на диагностику, прогноз и лечение ССЗ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Белик Е.В. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, работа с историями болезней пациентов, формирование банка образцов, пробоподготовка, статистическая обработка и анализ результатов; Долматова С.Е. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, формирование банка образцов, пробоподготовка, статистическая обработка и анализ результатов; Дылева Ю.А., Учасова Е.Г. — написание статьи, поиск и анализ научной литературы, формирование банка образцов, пробоподготовка; Горбатовская Е.Е. — работа с историями болезней пациентов, проведение лабораторных исследований; Груздева О.В. — написание статьи, разработка концепции и дизайна исследования, клиническое сопровождение проекта, утверждение окончательного варианта статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Belik, E.V. — writing an article, searching and analysis of scientific literature, work with patient medical histories, formation of a sample bank, sample preparation, statistical processing and analysis of results; Dolmatova, S.E. — writing an article, search and analysis of scientific literature, formation of a sample bank, sample preparation, statistical processing and analysis of results; Dyleva, Yu.A., Uchasova, E.G. — writing an article, searching and analyzing scientific literature, forming a sample bank, sample preparation; Gorbatoyskaya, E.E. — working with patient medical histories, conducting laboratory tests; Gruzdeva, O.V. — writing an article, developing the concept and design of the study, clinical support of the project, approval of the final version of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения — 2022–2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

The study was carried out within the fundamental topic of Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems No. 0419-2022-0002 (implementation period 2022–2026) "Development of innovative models for managing the risk of cardiovascular diseases with account of comorbidity based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care provision in the conditions of the industrial Siberian region".

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee at the Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Белик Екатерина Владимировна / Belik, E.V. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ. eLIBRARY.RU SPIN: 5705-9143. <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>. E-mail: sionina.ev@mail.ru

Долматова Софья Евгеньевна / Dolmatova, S.E. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ; ассистент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 9620-5461. <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>. E-mail: soniad_30_09@mail.ru

Дылева Юлия Александровна / Dyleva, Yu.A. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ. eLIBRARY.RU SPIN: 2064-6262. <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>. E-mail: dyleva87@yandex.ru

Учасова Евгения Геннадьевна / Uchasova, E.G. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ. eLIBRARY.RU SPIN: 1539-5332. <https://orcid.org/0000-0003-4321-8977>. E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Горбатовская Евгения Евгеньевна / Gorbatovskaya, E.E. — младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ; ассистент кафедры медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8247-9881. <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>. E-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Груздева Ольга Викторовна / Gruzdeva, O.V. — д. м. н., профессор РАН, доцент, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ НИИ КПССЗ; заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-0963. <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>. E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ou M.Y., Zhang H., Tan P.C., Zhou S.B. et al. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis.* 2022;13(4):300. DOI: 10.1038/s41419-022-04752-6
2. Cho Y.K., Lee S., Lee J., Doh J. et al. Lipid remodeling of adipose tissue in metabolic health and disease. *Exp. Mol. Med.* 2023;55(9):1955–73. DOI: 10.1038/s12276-023-01071-4
3. Poss A.M., Summers S.A. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafld. *Front. Endocrinol.* 2020;11:505. DOI: 10.3389/fendo.2020.00505
4. Li S., Kim H.E. Implications of sphingolipids on aging and age-related diseases. *Front. Aging.* 2022;2:797320. DOI: 10.3389/fragi.2021.797320
5. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):51–63. Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N., Masenko V.L. et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3):51–63. (in Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63
6. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9
7. Chaurasia B., Tippetts T.S., Monibas R.M., Liu J. et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science.* 2019;365(6451):386–92. DOI: 10.1126/science.aav3722
8. Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г. и др. Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза церамидов de novo в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):32–40. Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Uchasova E.G. et al. Comparative evaluation of the expression of enzymes of the ceramide de novo synthesis pathway in cardiac adipose tissue and blood vessels of cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):32–40. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5281
9. Hadas Y., Vincek A.S., Youssef E., Zak M.M. et al. Altering sphingolipid metabolism attenuates cell death and inflammatory response after myocardial infarction. *Circulation.* 2020;141(11):916–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041882
10. Yu Z., Peng Q., Huang Y. Potential therapeutic targets for atherosclerosis in sphingolipid metabolism. *Clin. Sci. (Lond.).* 2019;133(6):763–76. DOI: 10.1042/CS20180911
11. Carrard J., Gallart-Ayala H., Weber N., Colledge F. et al. How ceramides orchestrate cardiometabolic health—an ode to physically active living. *Metabolites.* 2021;11(10):675. DOI: 10.3390/metabo11100675
12. Kim K.I. Risk stratification of cardiovascular disease according to age groups in new prevention guidelines: a review. *J. Lipid Atheroscler.* 2023;12(2):96–105. DOI: 10.12997/jla.2023.12.2.96
13. Gruzdeva O., Dyleva Y., Belik E., Uchasova E.G. et al. Expression of ceramide-metabolizing enzymes in the heart adipose tissue of cardiovascular disease patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9494. DOI: 10.3390/ijms24119494
14. Rodgers J.L., Jones J., Bolleddu S.I., Vanthenapalli S. et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019;6(2):19. DOI: 10.3390/jcdd6020019
15. Pagan L.U., Gomes M.J., Gatto M., Mota G.A.F. et al. The role of oxidative stress in the aging heart. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):336. DOI: 10.3390/antiox11020336
16. Rodríguez-Calvo R., Serrano L., Barroso E., Coll T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha down-regulation is associated with enhanced ceramide levels in age-associated cardiac

- hypertrophy. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007;62(12):1326–36. DOI: 10.1093/gerona/62.12.1326
17. Hilvo M., Meikle P.J., Pedersen E.R., Tell G.S. et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur. Heart J.* 2019;41(3):371–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz387
 18. Li Y., Talbot C.L., Chaurasia B. Ceramides in adipose tissue. *Front. Endocrinol.* 2020;11:407. DOI: 10.3389/fendo.2020.00407
 19. Stiban J., Tidhar R., Futerman A.H. Ceramide synthases: roles in cell physiology and signaling. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;688:60–71. DOI: 10.1007/978-1-4419-6741-1_4
 20. Ho Q.W.C., Zheng X., Ali Y. Ceramide acyl chain length and its relevance to intracellular lipid regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):9697. DOI: 10.3390/ijms23179697
 21. Tidhar R., Zelnik I.D., Volpert G., Ben-Dor S. et al. Eleven residues determine the acyl chain specificity of ceramide synthases. *J. Biol. Chem.* 2018;293(25):9912–21. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001936
 22. Kim G.T., Devi S., Sharma A., Cho K.H. et al. Upregulation of the serine palmitoyltransferase subunit SPTLC2 by endoplasmic reticulum stress inhibits the hepatic insulin response. *Exp. Mol. Med.* 2022;54(5):573–84. DOI: 10.1038/s12276-022-00766-4
 23. Błachnio-Zabielska A.U., Baranowski M., Hirnle T., Zabielski P. et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids.* 2012;47(12):1131–41. DOI: 10.1007/s11745-012-3722-x
 24. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N., Kälisch H. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(13):1388–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062
 25. Hammerschmidt P., Brüning J.C. Contribution of specific ceramides to obesity-associated metabolic diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(8):395. DOI: 10.1007/s00018-022-04401-3
 26. Gill J.M., Sattar N. Ceramides a new player in the inflammation-insulin resistance paradigm? *Diabetologia.* 2009;52(12):2475–7. DOI: 10.1007/s00125-009-1546-x
 27. Parveen F., Bender D., Law S.H., Mishra V.K. et al. Role of ceramidases in sphingolipid metabolism and human diseases. *Cells.* 2019;8(12):1573. DOI: 10.3390/cells8121573
 28. Gault C.R., Obeid L.M., Hannun Y.A. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;688:1–23. DOI: 10.1007/978-1-4419-6741-1_1
 29. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A. et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(10):701–11. DOI: 10.1038/s41569-021-00536-1
 30. Zietzer A., Düsing P., Reese L., Nickenig G. et al. Ceramide metabolism in cardiovascular disease: a network with high therapeutic potential. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42(10):1220–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318048
 31. Monette J.S., Gómez L.A., Moreau R.F., Dunn K.C. et al. (R)- α -Lipoic acid treatment restores ceramide balance in aging rat cardiac mitochondria. *Pharmacol. Res.* 2011;63(1):23–9. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.09.007
 32. Li Z., Chiang Y.P., He M., Zhang K. et al. Effect of liver total sphingomyelin synthase deficiency on plasma lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2021;1866(5):158898. DOI: 10.1016/j.bbalip.2021.158898 

Поступила / Received: 09.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 15.11.2024

Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование

Д.А. Колодина ✉, О.Д. Беляева, О.А. Беркович

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных, перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Дизайн. Проспективное наблюдение.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение продолжительностью 24 месяца для выявления предикторов неблагоприятного течения ИБС включены 98 больных, перенесших КШ. Медиана возраста — 63 (56; 68) года. Определяли концентрацию глюкозы плазмы крови, показатели липидного спектра, инсулина, мочевой кислоты, белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), в сыворотке крови, индекс инсулинорезистентности, уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и миокарде, относительный уровень матричной РНК (мРНК) гена *FABP4* в эпикардальной и подкожной жировой ткани. За комбинированную конечную точку (ККТ) принимали развитие стенокардии напряжения, инфаркта миокарда (ИМ), тромбоза шунта/функционально значимого рестеноза шунта, нарастание дисфункции миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, летальный исход.

Результаты. В течение 24 месяцев у 15 (15,3%) больных (11 мужчин (73,3%) и 4 (26,7%) женщин) с ИБС, перенесших КШ, наступила ККТ. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 11,1 (10,5; 11,9) месяца. Семь пациентов умерли, у 3 зафиксирован тромбоз шунта, у 4 — гемодинамически значимый стеноз артерии, ранее не подвергшейся шунтированию/стентированию (выполнено чрескожное коронарное вмешательство), у 1 — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Риск наступления ККТ у больных ИБС, перенесших КШ, определялся такими факторами, как сахарный диабет (СД) 2 типа, наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда, а риск возникновения самой «жесткой» конечной точки — летального исхода — в дополнение к этим факторам ассоциировался с ожирением, гиперурикемией, дебютом ИБС с ИМ и увеличением уровня FABP4 в сыворотке крови. Повышение концентрации FABP4 в сыворотке крови значительно увеличивает риск летального исхода.

Заключение. У больных ИБС, перенесших КШ, наиболее значимыми факторами, определяющими наступление ККТ в течение первых 24 месяцев, являются СД 2 типа и наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда, которые, наряду с ожирением, гиперурикемией, указанием в анамнезе на дебют ИБС с ИМ и повышением уровня FABP4 в сыворотке крови, ассоциируются с увеличением риска летального исхода.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты 4, ген *FABP4*, подкожная жировая ткань, эпикардальная жировая ткань, микроРНК-21, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, гиперурикемия.

Для цитирования: Колодина Д.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование. Доктор.Ру. 2024;23(8):23–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-23-31

Predictors of Unfavorable Prognosis in Patients with Coronary Heart Disease Who Have Undergone Coronary Artery Bypass Grafting

D.A. Kolodina ✉, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify predictors of unfavorable course of coronary artery disease (CAD) in patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG).

Design. Prospective observation.

Materials and methods. A prospective observation of 24 months to identify predictors of unfavorable course of CAD included 98 patients who underwent CABG. Median age — 63 (56; 68) years. The concentration of blood plasma glucose, lipid parameters, insulin, uric acid, fatty acid binding protein 4 (FABP4) in the blood serum, the insulin resistance index, the level of expression of microRNA-21 in the blood plasma and myocardium, relative level of messenger RNA *FABP4* gene in epicardial and subcutaneous adipose tissue were determined. The development of angina pectoris, myocardial infarction (MI), bypass thrombosis/functionally significant bypass restenosis, increase in myocardial dysfunction, acute ischemic cerebrovascular accident, and death were taken as the major adverse cardiac events (MACE).

Results. Over the course of 24 months, 15 (15.3%) patients (11 men (73.3%) and 4 (26.7%) women) with CAD who underwent CABG achieved the MACE. The median follow-up time before the occurrence of MACE was 11.1 (10.5; 11.9) months. Among all MACE, 7 patients had a fatal outcome, 3 had shunt thrombosis, 4 had hemodynamically significant stenosis of an artery that had not previously undergone bypass/stenting and underwent percutaneous coronary intervention, 1 had an acute ischemic cerebrovascular accident. The risk of the onset of MACE in patients with CAD who underwent CABG was determined by such factors as type 2 diabetes mellitus, the presence of zones of impaired local myocardial contractility, and the risk of the most “hard” end point — death, in addition to these factors was associated with obesity, hyperuricemia, with the onset of CAD with MI and an increase in the level of FABP4 in the blood serum. Increasing serum FABP4 levels significantly reduces the risk of death.

✉ Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — E-mail: diana.kolodina@gmail.com

Conclusion. In patients with CAD who have undergone CABG, the most significant factors determining the onset of MACE during the first 24 months are type 2 diabetes mellitus and the presence of zones of impaired local myocardial contractility, which, along with such factors as obesity, hyperuricemia, and a history indicating the onset of CAD with MI and an increase in serum FABP4 levels are associated with an increased risk of death.

Keywords: fatty acid binding protein 4, *FABP4* gene, subcutaneous adipose tissue, epicardial adipose tissue, microRNA-21, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, hyperuricemia.

For citation: Kolodina D.A., Belyaeva O.D., Berkovich O.A. Predictors of unfavorable prognosis in patients with coronary heart disease who have undergone coronary artery bypass grafting. Doctor.Ru. 2024;23(8):23–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-23-31

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) становятся наиболее частыми причинами смерти и инвалидности как во всем мире, так и в Российской Федерации. Ведущее место в структуре причин смертности от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой в российской популяции приходится более половины всех случаев смерти [1]¹. Установлено, что в структуре первичной заболеваемости и причин смерти от ИБС преобладают хронические формы [2].

Несмотря на многолетний опыт лечения ИБС, в том числе хирургическими методами, остается актуальным поиск новых предикторов развития отдаленных неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования (КШ) (летального исхода, коронарных ишемических событий и некоторых других).

Помимо традиционных факторов риска ИБС (ожирения, сахарного диабета (СД) и др.), существуют и новые, которые могут оказывать влияние на прогноз при этом заболевании. В последние годы пристальное внимание исследователи уделяют роли белка, связывающего жирные кислоты 4 (*FABP4*), в крови при ИБС и его влиянию на прогноз заболевания [2–6]. S. Chow и соавт. (2013) установили, что повышение концентрации *FABP4* в сыворотке крови увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [2]. Однако H.Y. Tsai и соавт. (2021) не выявили подобной закономерности у пациентов с ИБС, подвергшихся плановой реваскуляризации (чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ)/КШ) [6]. Вместе с тем данные о роли *FABP4* в различных образцах жировой ткани при ИБС и его влиянии на прогноз ограничены.

Среди эпигенетических факторов, воздействующих на течение и прогноз ИБС, активно изучаются микроРНК-кислоты (микроРНК). Циркулирующие микроРНК могут служить диагностическими и прогностическими биомаркерами сердечно-сосудистых событий [7]. Известно, что микроРНК-21 может принимать участие во многих этапах патогенеза ИБС. Однако нет единого мнения исследователей о ее прогностической роли у больных ИБС [8, 9].

В связи с этим **цель данного исследования** — выявить предикторы неблагоприятного течения ИБС у больных, перенесших КШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России в период с 2016 по 2024 г. Работа одобрена локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В проспективное наблюдение на протяжении 24 месяцев с целью выявления комбинированной конечной точки (ККТ) включены 98 пациентов (71 мужчина и 27 женщин) с ИБС, перенесших КШ, в возрасте 63 (56; 68) лет. За ККТ

принимали развитие стенокардии напряжения, инфаркта миокарда (ИМ), тромбоза шунта/функционально значимого рестеноза шунта, нарастание дисфункции миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, летальный исход.

В исследование не включались пациенты, имеющие вторичные артериальную гипертензию и ожирение, заболевания щитовидной железы, значимую легочную патологию, острую и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), значимую патологию почек и печени и другие заболевания, оказывающие влияние на развитие ККТ.

Исходно у всех больных были собраны данные анамнеза, измеряли артериальное давление (АД) и антропометрические показатели: рост, массу, индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, окружность талии.

У всех участников определяли концентрации глюкозы плазмы крови энзиматическим глюкозооксидативным методом, показатели липидного спектра в сыворотке крови (общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, не липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности) — ферментативным методом (ARCHITECT 8000 С, ГК «Ниармедик»), содержание мочевой кислоты в сыворотке крови — колориметрическим методом, инсулина в сыворотке крови — методом твердофазного иммуноферментного анализа (DRG, США).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР. Концентрацию *FABP4* в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Adipocyte FABP (*FABP4*) Human ELISA (BioVendor, Германия).

Во время кардиохирургического лечения выполнялась биопсия эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) и миокарда предсердия. Проводилась аспирационная биопсия подкожной жировой ткани (ПЖТ) в параумбиликальной области. Относительный уровень матричной РНК (мРНК) гена *FABP4* в ЭЖТ и ПЖТ определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Bio-Rad, США).

Уровни микроРНК-21 изучали методом обратной транскрипции с применением технологии Stem-Loop с последующей ПЦР в режиме реального времени с помощью микроРНК-специфических праймеров и набора реагентов фирмы «Синтол» на амплификаторе ДТ-Lite. Вычисление количественного уровня экспрессии гена микроРНК-21 выполняли в соответствии со стандартной процедурой $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

У всех больных проводились трансторакальное эхокардиографическое исследование с оценкой толщины ЭЖТ (GE Vivid 7 Dimension, США) и коронарография (GE Innova 2100).

В течение периода наблюдения с пациентами регулярно связывались по телефону для выявления ККТ и оценки

¹ Российский статистический ежегодник. М.; 2023. 701 с.

приверженности к терапии. Через 24 месяца они были повторно обследованы.

Все больные с ИБС, перенесшие КШ, получали терапию, в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II, β -блокаторы, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, а также блокаторы медленных кальциевых каналов, антикоагулянтную, диуретическую и сахароснижающую терапию при наличии показаний) [10, 11].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, нормальный ИМТ был у 16 (16,3 %) больных, избыточная масса тела — у 48 (49%), ожирение 1-й степени — у 29 (29,6%), 2-й степени — у 2 (2%), 3-й степени — у 3 (3,1%). Абдоминальное ожирение (АО) (Joint Interim Statement, 2009) верифицировано у 73 (74,5%) больных ИБС (50 (68,5%) мужчин и 23 (31,5%) женщин); 23 (23,5%) пациента с ИБС страдали СД 2 типа.

У 12 (12,2%) человек установлена ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, у 86 (87,8%) — ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Гиперурикемия зафиксирована у 38 (38,8%) пациентов (согласно Резолюции Совета экспертов 2023 г.) [12].

Гемодинамически значимых нарушений ритма у обследованных больных не было; 13 (13,3%) имели постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы IBM SPSS 21.0. Нормальность распределения числовых переменных оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. С учетом асимметричного распределения переменные выражали в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Для оценки межгрупповых различий применялся ранговый U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. При сравнении частотных величин пользовались χ^2 критерием Пирсона и точным методом Фишера.

Для выявления факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, использовали регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Для анализа времени наступления ККТ строили кривые Каплана — Мейера и сравнивали их с помощью лог-рангового теста. Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 месяца наблюдения уровни АД, изучаемые антропометрические данные, показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы, уровень мочевой кислоты существенно не изменились по сравнению с исходными значениями (табл. 1).

За время проспективного наблюдения у 15 (15,3%) больных (11 мужчин (73,3%) и 4 (26,7%) женщин), перенесших КШ, наступила ККТ: 7 пациентов умерли, у 3 зафиксирован тромбоз шунта, у 1 — ОНМК по ишемическому типу, у 4 выполнено ЧКВ вследствие гемодинамически значимого стеноза артерии, ранее не подвергшейся шунтированию/стентированию. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 11,1 (10,5; 11,9) месяца.

Больные с ККТ и без нее при включении в исследование были сопоставимы по возрасту, систолическому и диастолическому АД, антропометрическим показателям, показателям липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщине ЭЖТ. Уровень мочевой кислоты был выше у пациентов с ККТ ($p = 0,03$) (табл. 2).

Содержание FABP4 в сыворотке крови было выше у мужчин с неблагоприятным течением ИБС (с ККТ), чем с благо-

приятным ($p = 0,03$) (табл. 3). Относительные уровни мРНК гена FABP4 в ЭЖТ и ПЖТ, уровень экспрессии микроРНК-21 в крови и в миокарде у больных ИБС, перенесших КШ, с возникшей ККТ и без нее при включении в исследование не различались ($p > 0,05$).

Больные с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС не различались по распространенности курения,

Таблица 1. Артериальное давление, антропометрические показатели, показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы, мочевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование (n = 98)

Table 1. Blood pressure, anthropometric indicators, parameters of glucose and lipid metabolism, uric acid in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting (n = 98)

Показатель	Исходно	Через 24 месяца	p
ОТ, см:			
женщины	94,0 (82,5; 100,5)	95,0 (86,5; 100,5)	0,69
мужчины	98,0 (91,25; 105,75)	101,0 (96,0; 105,0)	0,19
ИМТ, кг/м ²	27,7 (25,6; 31,37)	28,05 (25,95; 30,65)	0,98
САД, мм рт. ст.	130,0 (120,0; 140,0)	130,0 (120,0; 140,0)	0,08
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (80,0; 85,0)	0,38
ОХС, ммоль/л	4,7 (3,89; 5,68)	4,5 (3,65; 5,05)	0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,62 (1,79; 3,33)	1,80 (1,35; 2,15)	0,18
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,13; 1,47)	1,33 (1,18; 1,52)	0,21
ТГ, ммоль/л	1,46 (1,16; 2,19)	1,52 (1,11; 2,11)	0,76
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (5,10; 6,30)	5,65 (5,12; 6,20)	0,55
Инсулин, мкЕД/мл	7,0 (4,4; 8,7)	7,2 (4,5; 9,2)	0,62
НОМА-ИР	1,66 (1,04; 2,24)	1,75 (1,13; 2,34)	0,57
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,6 (300,0; 414,0)	379,4 (325,0; 426,0)	0,15

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 4: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, НОМА-ИР — индекс инсулинорезистентности НОМА.

Таблица 2. Показатели больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с возникшей комбинированной конечной точкой и без нее (при включении в исследование)

Table 2. Indicators of patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting, with and without a major adverse cardiac event (at inclusion in the study)

Показатель	Конечная точка ⁻ (n = 83, 84,7%)	Конечная точка ⁺ (n = 15, 15,3%)	p
Возраст, годы	62,0 (56,5; 68,0)	65,5 (55,5; 70,25)	0,93
ОТ, см:			
женщины	94,0 (82,5; 99,0)	95,0 (87,25; 104,0)	0,85
мужчины	97,0 (91,0; 104,0)	105,0 (95,5; 113,0)	0,09
ИМТ, кг/м ²	27,5 (25,6; 30,9)	31,47 (27,8; 32,5)	0,07
САД, мм рт. ст.	120,0 (120,0; 135,0)	135,0 (130,0; 140,0)	0,06
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (80,0; 85,0)	0,42
ОХС, ммоль/л	4,70 (3,88; 5,66)	5,00 (4,05; 6,45)	0,50
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,60 (1,75; 3,28)	2,74 (1,96; 4,53)	0,42
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 (1,12; 1,47)	1,50 (1,16; 1,68)	0,09
ТГ, ммоль/л	1,43 (1,16; 2,19)	1,51 (1,30; 2,07)	0,48
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (5,12; 6,17)	5,30 (5,05; 6,40)	0,90
Инсулин, мкЕД/мл	7,00 (4,40; 8,85)	5,15 (3,60; 6,72)	0,50
НОМА-ИР	1,66 (1,04; 2,32)	1,20 (0,82; 1,58)	0,47
Мочевая кислота, ммоль/л	343,0 (292,5; 398,5)	406,6 (370,0; 430,0)	0,03
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	4,30 (3,70; 6,00)	4,90 (4,45; 6,35)	0,50

Таблица 3. Концентрация белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с возникшей комбинированной конечной точкой и без нее (при включении в исследование)

Table 3. Serum concentrations of fatty acid binding protein 4 (FABP4) in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting with and without a major adverse cardiac event (at inclusion in the study)

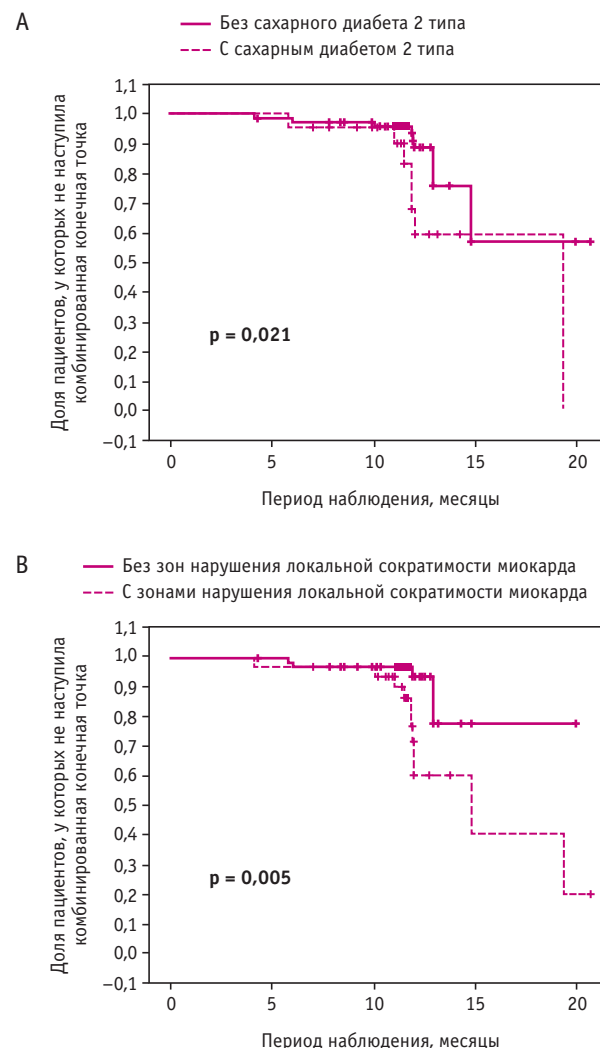
FABP4, нг/мл	Конечная точка ⁻	Конечная точка ⁺	p
Всего	71,85 (61,72; 100,08)	94,69 (77,64; 135,57)	0,03
Женщины	100,08 (69,50; 129,39)	166,85 (119,07; 302,96)	0,30
Мужчины	69,05 (61,14; 88,67)	93,41 (80,13; 103,02)	0,03

отягощенной наследственности по ССЗ, гипертонической болезни (ГБ) и ФП ($p > 0,05$). У больных с ККТ и без нее разница в частоте гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА, огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА), ожирения, диагностированного по ИМТ и АО, а также различных форм дебюта ИБС (стенокардия напряжения/ИМ) отсутствовала ($p > 0,05$).

В группе ККТ было больше пациентов с СД 2 типа, чем в группе без нее (7 (46,7%) и 16 (19,3%) соответственно; $p = 0,04$), а также имевших в анамнезе ИМ (13 (86,7%) и 47 (56,6%) соответственно; $p = 0,03$), и чаще выявлялись зоны нарушения локальной сократимости миокарда (11 (73,3%) и 24 (28,9%) соответственно; $p = 0,002$).

У лиц с СД 2 типа, с зонами нарушения локальной сократимости миокарда ККТ наступала раньше, чем у больных без СД 2 типа ($p = 0,021$, критерий лог-ранг) или без зон нарушения локальной сократимости миокарда ($p = 0,005$, критерий лог-ранг) (рис. 1).

Рис. 1. Кривые Каплана — Мейера (время до возникновения комбинированной конечной точки): А — сахарный диабет 2 типа; В — зоны нарушения локальной сократимости миокарда
Fig. 1. Kaplan — Meier curves (time to major adverse cardiac event): A — type 2 diabetes mellitus; B — zones of disturbance of local myocardial contractility



Для установления факторов, определяющих риск ККТ у больных, перенесших КШ, в модель регрессии Кокса включены все ранее найденные значимые предикторы. Пошаговая процедура регрессионного анализа с исключением завершилась на 7-м шаге, модель оказалась незначимой ($p = 0,06$).

В ходе дальнейшего анализа нами сопоставлены основные показатели, оцененные при включении в исследование, у больных с самой «жесткой» конечной точкой — летальным исходом — и без ККТ (табл. 4).

Концентрация FABP4 в сыворотке крови была выше в группе с летальным исходом, чем у больных без ККТ (109,99 (92,13; 161,15) и 71,85 (61,72; 100,08) нг/мл соответственно; $p = 0,04$). Относительные уровни мРНК гена FABP4 в ЭЖТ и ПЖТ, уровень экспрессии микроРНК-21 в крови и в миокарде у больных ИБС, перенесших КШ, с летальным исходом и без ККТ не различались ($p > 0,05$).

Больные ИБС без ККТ и с летальным исходом не различались по частоте курения и отягощенной наследственности по ССЗ, ГБ и ФП, гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА, а также ИМ в анамнезе и АО ($p > 0,05$).

В группе с летальным исходом было больше пациентов с СД 2 типа, чем среди больных без ККТ (4 (57,1%) и 16 (19,3%) соответственно; $p = 0,04$), чаще выявлялись ожирение, диагностированное по ИМТ (6 (85,7%) и 25 (30,1%) соответственно; $p = 0,006$), и зоны нарушения локальной сократимости миокарда (6 (85,7%) и 24 (28,9%) соответственно; $p = 0,005$). У больных с летальным исходом ИБС более часто дебютировала с ИМ, чем в группе с благоприятным течением ИБС (6 (85,7%) и 25 (30,1%) соответственно; $p = 0,008$).

Установлено, что у больных с гиперурикемией, ожирением, диагностированным по ИМТ, СД 2 типа, с зонами нару-

шения локальной сократимости миокарда, с дебютом ИБС с ИМ «жесткая» конечная точка (летальный исход) наступала раньше, чем у пациентов без этих факторов (рис. 2).

Для установления факторов, определяющих риск смерти у больных ИБС, перенесших КШ, в регрессионную модель Кокса с исключением добавлены все значимые предикторы, выявленные ранее. При применении этой модели наибольший предсказательный потенциал в отношении летального исхода выявлен для концентрации FABP4 в сыворотке крови. Поскольку гендерный фактор в наступлении летального исхода роли не играл, при дальнейшем анализе пол пациентов не учитывался. Результаты прогнозирования смерти у больных ИБС, перенесших КШ, с помощью регрессионной модели Кокса с исключением представлены в таблице 5.

Установлено, что повышенный уровень FABP4 в сыворотке крови независимо связан с более низкой выживаемостью. Так, риск летального исхода повышался на 8% при увеличении концентрации FABP4 в сыворотке крови на 10 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ): 1,002–1,015, $p = 0,01$).

Уравнение прогнозирования летального исхода с помощью регрессионной модели Кокса у больных ИБС, перенесших КШ, выглядит следующим образом:

$$HR (h/h_0) = \exp (0,008 \times X_1),$$

где HR (hazard ratio) (h/h_0) — относительный риск летального исхода, X_1 — концентрация FABP4 в сыворотке крови (нг/мл).

Другие исследуемые показатели не вошли в число значимых предикторов летального исхода (регрессионная модель Кокса с исключением) у больных ИБС, перенесших КШ.

Таблица 4. Показатели больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с летальным исходом и без комбинированной конечной точки (ККТ)

Table 4. Indicators of patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting, with a fatal outcome and without major adverse cardiac event

Показатель	ККТ- (n = 83)	Летальный исход (n = 7)	p
Возраст, годы	62,0 (56,5; 68,0)	65,5 (53,5; 70,5)	0,73
ОТ, см:			
женщины	94,0 (82,5; 99,0)	95,0 (92,0; 98,0)	0,73
мужчины	97,0 (91,0; 104,0)	118,0 (108,0; 118,0)	0,001
ИМТ, кг/м ²	27,5 (25,6; 30,9)	32,03 (31,75; 32,97)	0,003
САД, мм рт. ст.	120,0 (120,0; 135,0)	140,0 (135,0; 155,0)	0,003
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (75,0; 82,5)	0,86
ОХС, ммоль/л	4,70 (3,88; 5,66)	5,50 (4,37; 6,32)	0,33
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,60 (1,75; 3,28)	2,74 (1,89; 5,25)	0,21
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 (1,12; 1,47)	1,16 (1,14; 1,55)	0,86
ТГ, ммоль/л	1,43 (1,16; 2,19)	2,58 (1,43; 3,54)	0,11
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (5,12; 6,17)	6,30 (5,75; 6,40)	0,23
Инсулин, мкЕД/мл	7,00 (4,40; 8,85)	2,00 (2,00; 2,00)	0,05
НОМА-ИР	1,66 (1,04; 2,32)	0,58 (0,51; 1,27)	0,11
Мочевая кислота, ммоль/л	343,0 (292,5; 398,5)	406,0 (400,0; 430,0)	0,03
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм	4,30 (3,70; 6,00)	4,90 (4,45; 6,35)	0,30

Рис. 2. Кривые Каплана — Мейера (время до возникновения летального исхода): А — гиперурикемия; В — ожирение; С — сахарный диабет 2 типа; D — наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда; Е — тип дебюта ишемической болезни сердца (ИБС)

Fig. 2. Kaplan – Meier curves (time to fatal outcome): A — hyperuricemia; B — obesity; C — diabetes mellitus type 2; D — zones of disturbance of local myocardial contractility; E — type of onset of coronary artery disease

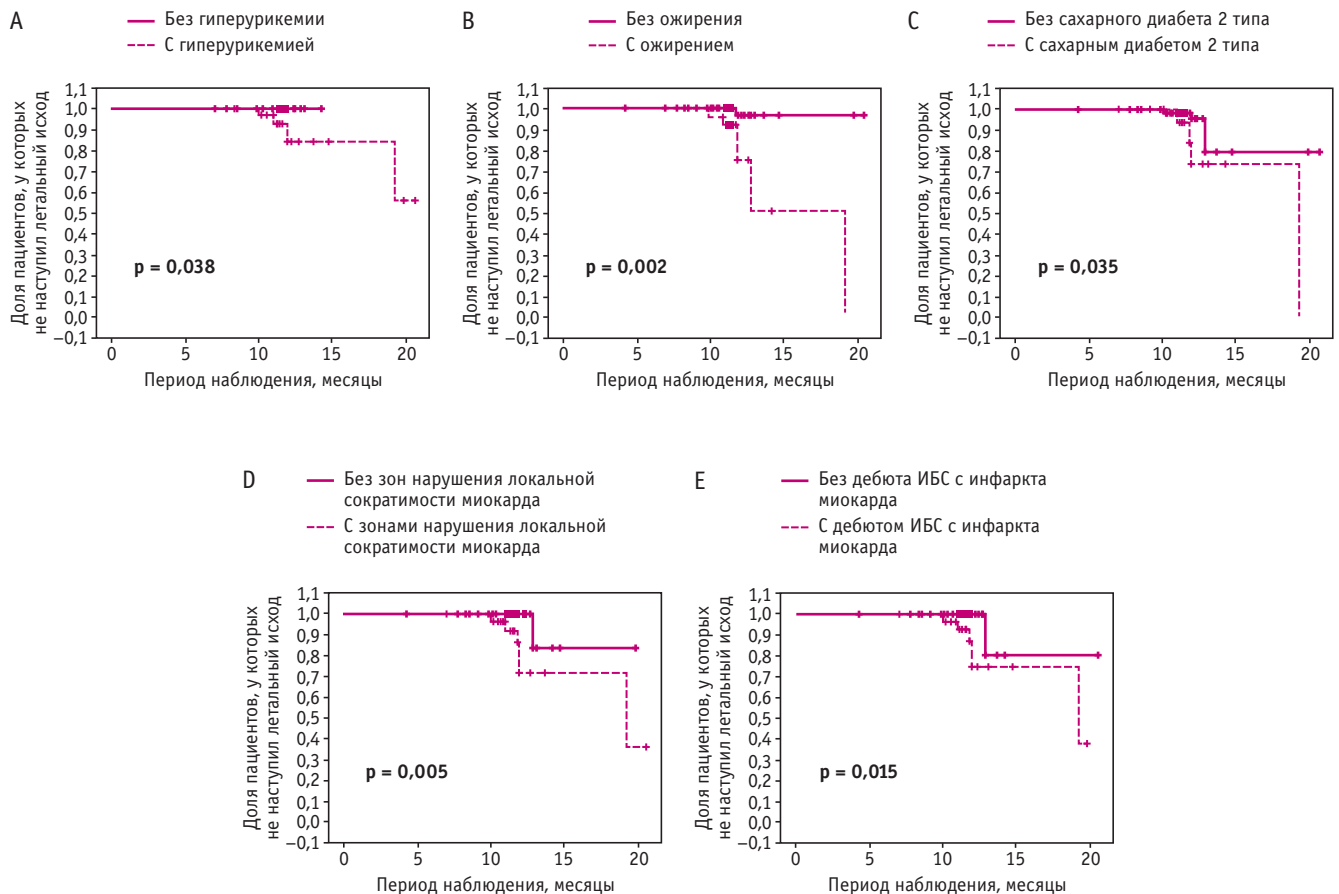


Таблица 5. Прогнозирование летального исхода у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование (регрессионная модель Кокса с исключением)

Table 5. Prediction of fatal outcome in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting (Cox regression model with exclusion)

Предиктор наступления летального исхода	Уровень предиктора	Коэффициент регрессии Кокса, В	Стандартная ошибка В, SE	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
Уровень белка, связывающего жирные кислоты 4, в крови, нг/мл	Увеличение на 1	0,008	0,003	1,008 (1,002; 1,015)	0,01

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате динамического наблюдения больных ИБС, перенесших КШ, нами установлено, что у 15,3% из них течение ИБС оказалось неблагоприятным, то есть у них зарегистрирована ККТ, а у 7 (7,14%) наступила самая «жесткая» конечная точка — летальный исход. По данным российских и зарубежных исследователей, частота летальных исходов после перенесенного КШ варьирует от 3,7 до 9,3% [13–15] что согласуется с результатами нашего исследования.

ККТ, в том числе смерть, наступали раньше у пациентов с СД 2 типа и у имевших зоны нарушения локальной сокра-

тимости миокарда, чем у лиц без данных нарушений. Более того, летальный исход наступал раньше у больных с ожирением и с указанием в анамнезе на дебют ИБС с ИМ. При этом большинство конечных точек, включая летальный исход, развивались в течение первого года наблюдения.

Летальность за 24 месяца наблюдения в нашем исследовании выше, чем в других исследованиях (Иран — 5,1%, Дания — 3,9%, Сингапур — 2,9%) [15–17]. Возможно, эти различия обусловлены включением в группу больных пожилого и старческого возраста, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Ф. Pakrad и соавт. установили, что повышают риск смерти такие факторы, как пожилой возраст, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, снижение ФВ ЛЖ менее 50%, указание на ОНМК в анамнезе [15]. По нашим данным, ожирение также является фактором риска летального исхода, более того, он наступал раньше у пациентов с ожирением, чем без него.

Однако другие исследователи получили иные результаты. Так, Х. Liu и соавт. (2020) выявили, что незначительное увеличение ИМТ не влияло на смертность после кардиохирургического лечения, при этом больные с недостаточной массой тела и морбидным ожирением имели худший прогноз [18].

В исследовании Н. Takagi и Т. Umemoto (2016) показано, что у лиц с избыточной массой тела, но не с ожирением, краткосрочная и долгосрочная смертность после КШ ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ [19]. Согласно исследованию М. Ardesiri и соавт. (2014), ожирение не влияло на риск наступления летального исхода в течение 3 месяцев после перенесенного КШ [20]. Полученные различия, вероятно, обусловлены разными сроками наблюдения за больными и/или включением в группу наблюдения пациентов с морбидным ожирением.

Известно, что СД способствует прогрессированию атеросклероза и развитию обширного многососудистого поражения. В длительном проспективном наблюдении за больными ИБС, перенесшими КШ, показано, что риск смерти повышали возраст, курение, злоупотребление алкоголем, ОНМК в анамнезе, сердечная недостаточность, а также СД 2 типа, при этом мужской пол и ИМТ не влияли на риск летального исхода [21]. В других исследованиях одним из значимых факторов, повышающих риск смерти через 1 год после КШ, был СД 2 типа [16, 17]. Это согласуется с нашими данными: наличие СД 2 типа ассоциировалось с летальным исходом в течение первого года наблюдения у больных, перенесших КШ.

Нами обнаружено, что у людей с гиперурикемией летальный исход наступал раньше, чем без нее, что, возможно, обусловлено многочисленными биологическими эффектами, связанными с повышенным уровнем мочевой кислоты: окислительным стрессом, образованием свободных радикалов, нарушением эндотелиальной функции, повышенной адгезией тромбоцитов и более высокими уровнями воспалительных маркеров. Все это может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза. Так, G.S. Hillis и соавт. (2009) в проспективном 4,5-летнем исследовании в Шотландии установили, что наличие гиперурикемии у пациентов с ИБС, перенесших плановое КШ, повышало риск смерти [22]. Вместе с тем у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, в исследовании N. Akashi и соавт. (2023) гиперурикемия ассоциировалась с увеличением риска ККТ, но не летального исхода [23].

В ряде исследований повышенный уровень FABP4 в крови рассматривается как фактор развития ИБС и ее неблагоприятного прогноза. Это может быть обусловлено тем, что FABP4 приводит к формированию атеросклероза посредством индуцирования эндотелиальной дисфункции, инвазии гладкомышечных клеток сосудов, образования пенистых клеток и воспалительной реакции.

В нескольких общепопуляционных исследованиях показана связь между повышением уровня FABP4 в крови и увеличением риска сердечно-сосудистой смертности. В 12-летнем общепопуляционном исследовании, выполненном в Японии, установлено, что в общей популяции возрас-

тание концентрации FABP4 в сыворотке крови повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 1,5 раза (отношение шансов (ОШ) — 1,57; 95% ДИ: 1,14–2,16, $p = 0,006$) [2]. В проспективном популяционном исследовании в США на протяжении 30 лет тоже наблюдалось усиление риска сердечно-сосудистой смертности при увеличении концентрации FABP4 в крови у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше [3].

В проведенном нами исследовании также выявлено, что на риск смерти у больных ИБС, перенесших КШ, влияет повышение уровня FABP4 в сыворотке крови. Так, увеличение его концентрации на 10 нг/мл ассоциируется с возрастанием риска летального исхода на 8% в этой группе больных. Подобные данные получены в проспективном четырехлетнем исследовании больных ИБС в Тайване, в котором повышение уровня FABP4 в сыворотке крови (медианная концентрация FABP4 > 17,63 нг/мл) ассоциировалось с риском наступления ККТ [4].

В Германии, по данным проспективного исследования М. von Eynatten и соавт. (2012), смертность пациентов с ИБС за 10 лет составила 8,5%, а более высокий уровень FABP4 в сыворотке крови повышал риск вторичных сердечно-сосудистых событий (ОШ = 1,75; 95% ДИ: 1,17–2,62, $p = 0,007$) [5].

В нескольких работах изучался уровень FABP4 в крови у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию, и в единичных работах оценивалось влияние на прогноз у пациентов, перенесших КШ. В Японии в проспективном наблюдении на протяжении 50 месяцев за больными стабильной ИБС, перенесшими ЧКВ, риск наступления ККТ был выше у пациентов с большим содержанием FABP4 в сыворотке крови [19]. Вместе с тем в 30-месячном многоцентровом проспективном когортном исследовании в Тайване с участием больных со стабильной ИБС, подвергшихся плановой реваскуляризации (ЧКВ, КШ), установлено, что при увеличении исходного уровня FABP4 в сыворотке крови усиливался риск наступления ККТ (ОШ = 1,596; 95% ДИ: 1,088–2,342, $p = 0,0168$), при этом не выявлено повышение риска смерти (ОШ = 1,594; 95% ДИ: 0,651–3,904, $p = 0,3073$) [6].

Другие исследуемые показатели, такие как относительный уровень мРНК гена *FABP4* в ЭЖТ и ПЖТ, уровень экспрессии микроРНК-21 в крови и миокарде, не вошли в число значимых предикторов летального исхода у больных ИБС, перенесших КШ. Однако в 20-летнем популяционном когортном исследовании в Японии показано, что более высокий уровень микроРНК-21 в крови увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [9]. В 6-летнем проспективном исследовании пациентов со стабильной ИБС уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови не влиял на риск наступления ККТ [24].

Вероятно, отсутствие связи между уровнем экспрессии микроРНК-21 в сыворотке крови и миокарде и риском наступления ККТ и летального исхода в нашем исследовании связано с небольшим периодом наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного проспективного исследования свидетельствуют о том, что к предикторам, определяющим возникновение ККТ, то есть неблагоприятного течения ИБС в течение первых 24 месяцев после перенесенного КШ, относятся СД 2 типа и наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда. Предикторы,

определяющие наступление летального исхода в течение первых 24 месяцев после перенесенного КШ, у больных ИБС — гиперурикемия, ожирение, СД 2 типа, наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда, дебют ИБС с ИМ, а также возрастание уровня FАВР4 в сыворотке крови.

Полученные данные позволяют рекомендовать их для использования при обследовании больных ИБС, перенесших КШ, что поможет выделить группу высокого риска неблагоприятного течения заболевания в течение первых двух лет после КШ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Колодина Д.А. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Беляева О.Д. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Беркович О.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kolodina, D.A. — development of study design, selection, examination and treatment of patients, statistical processing, analysis and interpretation of data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Belyaeva, O.D. — development of the study design, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Berkovich, O.A. — checking critical content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Founding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8068-0873. <https://orcid.org/0000-0003-2889-0706>. E-mail: diana.kolodina@gmail.com

Беляева Ольга Дмитриевна / Belyaeva, O.D. — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 8836-4768. <https://orcid.org/0000-0002-5349-2227>. E-mail: olgad.bel@gmail.com

Беркович Ольга Александровна / Berkovich, O.A. — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д. м. н., профессор. eLIBRARY.RU SPIN: 3219-7167. <https://orcid.org/0000-0002-5358-5968>. E-mail: oberkovich@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5–10. Boytsov S.A., Provatorov S.I. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Therapeutic Archive*. 2023;95(1):5–10. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202038
2. Chow W.S., Tso A.W., Xu A., Yuen M.M. et al. Elevated circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict incident cardiovascular events in a community-based cohort: a 12-year prospective study. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(1):e004176. DOI: 10.1161/JAHA.112.004176
3. Egbuche O., Biggs M.L., Ix J.H., Kizer J.R. et al. Fatty acid binding protein-4 and risk of cardiovascular disease: the cardiovascular health study. *J. Am. Heart Assoc*. 2020;9(7):e014070. DOI: 10.1161/JAHA.119.014070
4. Huang I.C., Hsu B.G., Chang C.C., Lee C.J. et al. High levels of serum adipocyte fatty acid-binding protein predict cardiovascular events in coronary artery disease patients. *Int. J. Med. Sci*. 2018;15(12):1268–74. DOI: 10.7150/ijms.25588
5. von Eynatten M., Breitling L.P., Roos M., Baumann M. et al. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels and cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary heart disease: a 10-year prospective study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32(9):2327–35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248609
6. Tsai H.Y., Wu Y.W., Tseng W.K., Leu H.B. et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions. *J. Formos. Med. Assoc*. 2021;120(1 Pt3):728–36. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.08.007
7. Vavassori C., Cipriani E., Colombo G.I. Circulating microRNAs as novel biomarkers in risk assessment and prognosis of coronary artery disease. *Eur. Cardiol*. 2022;17:e06. DOI: 10.15420/ecr.2021.47
8. Błażejowska E., Urbanowicz T., Gqsecka A., Olasińska-Wisniewska A. et al. Diagnostic and prognostic value of miRNAs after coronary artery bypass grafting: a review. *Biology (Basel)*. 2021;10(12):1350. DOI: 10.3390/biology10121350
9. Yamada H., Suzuki K., Fujii R., Kawado M. et al. Circulating miR-21, miR-29a, and miR-126 are associated with premature death risk due to cancer and cardiovascular disease: the JACC Study. *Sci. Rep*. 2021;11(1):5298. DOI: 10.1038/s41598-021-84707-7
10. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of*

- Cardiology. 2020;25(11):4076. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
11. Российское кардиологическое общество (РКО). Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. Russian Society of Cardiology (RSC). Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 12. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Гайдук И.З. и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3564. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z. et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4):3564. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3564
 13. Курбанов С.К., Власова Э.Е., Васильев В.П., Галютдинов Д.М. и др. Прогнозирование течения ишемической болезни сердца у больных с диффузным поражением коронарных артерий после коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4727. Kurbanov S.K., Vlasova E.E., Vasiliev V.P., Galyautdinov D.M. et al. Prediction of clinical course in patients with diffuse coronary artery disease after coronary bypass surgery. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4727. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4727
 14. Soltani M.H., Rasti M., Namayandeh S.M., Sarebanhassanabadi M. Short and long-term outcomes of patients with coronary artery bypass surgery. ARYA Atheroscler. 2021;17(5):1–6. DOI: 10.22122/arya.v17i0.2010
 15. Pakrad F., Shiri R., Mozayani Monfared A., Mohammadi Saleh R. Predictors of premature mortality following coronary artery bypass grafting: an Iranian single-centre study. Healthcare (Switzerland). 2023;12(1):36. DOI: 10.3390/healthcare12010036
 16. Butt J.H., Sørensen R., Bäck C., Olsen P.S. et al. Short- and long-term cause of death in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: a nationwide cohort study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018;156(1):54–60.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.106
 17. Chua T.K.T., Gao F., Chia S.Y., Sin K.Y.K. et al. Long-term mortality after isolated coronary artery bypass grafting and risk factors for mortality. J. Cardiothorac. Surg. 2024;19(1):429. DOI: 10.1186/s13019-024-02943-0
 18. Liu X., Xie L., Zhu W., Zhou Y. Association of body mass index and all-cause mortality in patients after cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. Nutrition. 2020;72:110696. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110696
 19. Takagi H., Umemoto T. Overweight, but not obesity, paradox on mortality following coronary artery bypass grafting. J. Cardiol. 2016;68(3):215–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.09.015
 20. Ardeshiri M., Faritous Z., Haghighi Z.O., Hosseini S. et al. Effect of obesity on mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting surgery in Iranian patients. Anesth. Pain Med. 2014;4(2):e18884. DOI: 10.5812/aapm.18884
 21. Aittokallio J., Kauko A., Palmu J., Niiranen T. Predictors and outcomes of coronary artery bypass grafting: a systematic and untargeted analysis of more than 120,000 individuals and 1,300 disease traits. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2021;35(11):3232–40. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.03.039
 22. Hillis G.S., Cuthbertson B.H., Gibson P.H., McNeilly J.D. et al. Uric acid levels and outcome from coronary artery bypass grafting. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009;138(1):200–5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.052
 23. Akashi N., Kuwabara M., Matoba T., Kohro T. et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a nationwide cohort study from Japan. Front. Cardiovasc. Med. 2023;9:1062894. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1062894
 24. Jansen F., Yang X., Proebsting S., Hoelscher M. et al. MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease. J. Am. Heart Assoc. 2014;3(6):e001249. DOI: 10.1161/JAHA.114.001249 

Поступила / Received: 07.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.11.2024

Молекулярно-генетические детерминанты нарушений липидного обмена в патогенезе преэклампсии

Н.В. Башмакова¹, А.А. Денисов¹✉, Т.Б. Третьякова¹, Л.А. Пестряева¹, А.Ю. Семёнов²

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России; Россия, г. Екатеринбург

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить роль полиморфизма генов липидного обмена и изменения липидтранспортной системы крови у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией (ПЭ).

Дизайн. Проспективное когортное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы результаты клинико-анамнестического и лабораторного обследования 130 пациенток с высоким риском формирования ПЭ по данным комплекса пренатальной диагностики первого триместра. Пациентки были разделены на три группы: с реализованной тяжелой ПЭ (I группа, n = 53, в сроке беременности от 23 до 38 недель), с реализованной умеренной ПЭ (II группа, n = 45, в сроке беременности 28–40 недель) и без ПЭ (группа сравнения, или III группа, n = 32, в сроке беременности 28–40 недель).

В рамках клинического обследования проведен сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, исследовано течение текущей беременности. Биохимический анализ крови осуществлялся при поступлении пациенток в стационар и включал изучение показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности), общего билирубина, мочевины, креатинина, аполипопротеинов (ApoA, ApoB). Генотипирование образцов проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов.

Результаты. По полученным данным, наиболее информативными показателями дислипидемии у беременных, ассоциированными с риском развития ПЭ, являются повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности, коэффициент атерогенности более 3,5 и индекс ApoB/ApoA более 0,9.

Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ, а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении развития этой патологии. Протективный эффект имеет также генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A), а носительство в генотипе хотя бы одного вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования ПЭ.

Заключение. Исследование приводит к выводу о значимости показателей липидтранспортной системы, а именно соотношений аполипопротеинов и липопротеинов различной плотности, и полиморфизмов *ApoE* T>C, *CETP* G>A в патогенезе и диагностике ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, липидтранспортная система, липопротеины, полиморфизм, *ApoE*, *CETP*.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Денисов А.А., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А., Семёнов А.Ю. Молекулярно-генетические детерминанты нарушений липидного обмена в патогенезе преэклампсии. Доктор.Ру. 2024;23(8):32–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-32-40

Molecular Genetic Determinants of Impaired Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Preeclampsia

N.V. Bashmakova¹, A.A. Denisov¹✉, T.B. Tretyakova¹, L.A. Pestryaeva¹, A.Yu. Semenov²

¹ Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of Russia; Ekaterinburg, Russian Federation

² N. V. Sklifosovskiy Clinical Medicine Institute, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the role of lipid metabolism gene polymorphism and changes in the lipid-transporting lipid system in patients with moderate to severe preeclampsia (PE).

Design. Prospective cohort comparative study.

Materials and methods. We analysed results of clinical, anamnestic and laboratory examination of 130 patients with a high risk of PE, following a prenatal diagnostics performed during the first trimester. The patients were divided into three groups: with actual severe PE (group I, n = 53, weeks 23 to 38 of pregnancy); with actual moderate PE (group II, n = 45, weeks 28 to 40 of pregnancy), and without PE (control group, or group III, n = 32, weeks 28 to 40 of pregnancy).

During the clinical examination, somatic and obstetric-gynaecological history was taken, and the present pregnancy was reviewed. A sample for blood biochemistry was drawn upon hospitalisation; the analysis included lipid parameters (cholesterol, triglycerides, high, low and very low-density lipoproteins), total bilirubin, urea, creatinine, apolipoproteins (ApoA, ApoB). Sample genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction with a reagent kit and protocol for genetic polymorphisms.

Results. The results show that the most informative parameters of dyslipidaemia in pregnant women, which are associated with the risk of PE, are high levels of very low-density lipoproteins, atherogenic index of over 3.5 and ApoB/ApoA index of over 0.9.

✉ Денисов Артем Алексеевич / Denisov, A.A. — E-mail: denisovartem1@yandex.ru

The presence of allele T of polymorphic locus *ApoE* rs429358 in homo- or heterozygous state in the genotype increases the risk of PE, while genotype CC of polymorphism *ApoE* rs429358 has a protective effect against this pathology. Genotype AA of polymorphism rs708272 of gene *CETP* (G>A) has also a protective effect, while the presence in the genotype of at least one variant of allele G of this locus increases the risk of PE.

Conclusion. The study demonstrates the importance of lipid transport system parameters, especially the ratio of apolipoproteins and various density lipoproteins, as well as polymorphisms *ApoE* T>C, *CETP* G>A in the pathogenesis and diagnosis of PE.

Keywords: preeclampsia, lipid transport system, lipoproteins, polymorphism, *ApoE*, *CETP*.

For citation: Bashmakova N.V., Denisov A.A., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A., Semenov A.Yu. Molecular genetic determinants of impaired lipid metabolism in the pathogenesis of preeclampsia. Doctor.Ru. 2024;23(8):32–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-32-40

ВВЕДЕНИЕ

Вопреки снижающемуся количеству родов, число женщин, беременность у которых осложнилась отеками, протеинурией и гипертензивными расстройствами, выросло в Российской Федерации с 7,6 до 7,9 тыс. с 2020 по 2022 г.¹. Несмотря на непрекращающийся поиск достоверных предикторов и внедрение четких диагностических критериев преэклампсии (ПЭ), в клинической практике существуют трудности идентификации данного состояния, что обусловлено многообразием его проявлений.

Одним из тезисов, наиболее полно раскрывающих патогенез ПЭ, является формирование материнской дислипидемии с последующим поражением эндотелия, приводящим к гипертензии [1]. С самого момента зачатия и на протяжении всей беременности материнский организм претерпевает глубокие метаболические изменения: повышаются уровни эстрогена и прогестерона, увеличивается выработка инсулина, изменяется соотношение различных фракций липидов [1].

Перестройку липидного обмена связывают с компенсаторными механизмами, направленными на обеспечение энергетических потребностей, обусловливаемых беременностью [2]. В первом и втором триместрах превалирует повышение активности липопротеинлипазы в жировой ткани женщины, что обуславливает активацию анаболических процессов: усиливается липогенез, происходит депонирование жиров. Данные процессы связаны с подготовкой к увеличению энергетических потребностей плода на более поздних сроках беременности.

В третьем триместре, напротив, усиливается катаболизм, направленный на обеспечение энергетических субстратов для растущего плода: в жировой ткани ускоряются процессы липолиза для синтеза триглицеридов; увеличивается количество липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Повышается активность белка, который переносит эфиры холестерина (СЕТР), как следствие, возрастают уровни липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) [3, 4].

Ряд исследований показал, что различные изменения липидного обмена в первом триместре могут быть связаны с осложнениями беременности [4–10]: отклонения в большую сторону уровней ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина могут свидетельствовать о риске преждевременных родов; повышенные значения уровня триглицеридов в первом триместре связывают с риском формирования ПЭ [4]. Недавно стала известна роль аполипопротеинов в патофизиологии ПЭ, в связи с этим рассмотрено их значение в качестве биомаркеров [4].

ЛПНП — главные переносчики циркулирующего холестерина, играющие ключевую роль в его передаче и метаболизме. Однако существуют и другие формы атерогенных липопротеинов, в частности ЛПОНП, которые, в свою очередь, транспортируются аполипопротеинами, а именно

аполипопротеином Е (АпоЕ), и переносят в основном мононенасыщенные и насыщенные жирные кислоты (в составе триглицеридов). Концентрация ЛПНП и коэффициент атерогенности долгие годы были главными показателями, используемыми при оценке риска формирования сосудистых осложнений [11–14].

В настоящее время существует достаточное количество фактов, демонстрирующих, что для оценки риска лучше использовать соотношение аполипопротеинов В и А (АпоВ и АпоА), которое отражает баланс между двумя противоположными процессами: транспортом холестерина к периферическим тканям и его обратным транспортом к печени. АпоА входит в состав ЛПВП и в том числе участвует в элиминации холестерина из сосудистой стенки. Число циркулирующих ЛПВП в значительной степени определяется концентрацией АпоА, который стабилизирует циркулирующие антиатерогенные частицы ЛПВП и управляет их биогенетикой, метаболизмом и функциональными взаимодействиями. АпоВ является частью ЛПНП, а увеличение его количества связывают с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В АпоВ представлено общее количество циркулирующих атерогенных частиц низкой плотности [15]. Соотношение АпоВ и АпоА — коэффициент, способный отражать атерогенность липидов. Значение АпоВ/АпоА более 0,9 указывает на высокий индекс атерогенности [15].

Белок-переносчик эфиров холестерина (СЕТР), кодируемый геном *CETP*, опосредует обмен липидов между антиатерогенными ЛПВП и атерогенными ЛПНП и, следовательно, играет важную роль в метаболизме липидов. Некоторые полиморфизмы в локусе *CETP* связаны с изменениями размера липопротеинов, активности СЕТР и уровней ЛПВП [16].

Цель исследования — изучить роль полиморфизма генов липидного обмена и изменения липидтранспортной системы крови у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование, в ходе которого проанализированы результаты клинико-anamnestического и лабораторного обследования 130 пациенток с высоким риском формирования ПЭ по данным комплекса пренатальной диагностики первого триместра.

Работа выполнена на базе Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ) и одобрена этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (протокол № 13 от 21.09.2020). Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1) высокий риск формирования ПЭ, рассчитанный на основании данных проведенного комплекса пренатальной диагностики I триместра;

¹ Росстат. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Москва; 2024. URL: rosstat.gov.ru/folder13721 (дата обращения — 05.06.2024).

2) срок гестации более 23 недель.

Критерии не включения:

1) наличие онкологических заболеваний любой локализации;

2) обострение хронической экстрагенитальной патологии (например, декомпенсация манифестного сахарного диабета, кетоацидоз, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний).

В ходе исследования пациентки были разделены на три группы:

- I группа — с реализованной тяжелой ПЭ ($n = 53$, в сроке беременности от 23 до 38 недель);
- II группа — с реализованной умеренной ПЭ ($n = 45$, в сроке беременности 28–40 недель);
- группа сравнения, или III группа, — без ПЭ ($n = 32$, в сроке беременности 28–40 недель).

При клиническом обследовании использованы общепринятые методы: проведен сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, исследовано течение текущей беременности. Выполнен подробный анализ данных обменно-уведомительных карт. Анамнестические сведения получены в результате анализа антропометрии, изучения информации о наличии экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, причинах бесплодия, способе и количестве попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Для оценки степени ожирения использовали критерии ВОЗ и прегравидарный ИМТ, рассчитываемый по формуле Кетле: масса тела до беременности (кг) / рост (m^2).

Биохимический анализ крови осуществлялся при поступлении пациенток в стационар и включал изучение показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП), общего билирубина, мочевины, креатинина, АроА и АроВ. Исследование сыворотки венозной крови выполнялось на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Япония).

С целью изучения полиморфизма генов, принимающих участие в регуляции липидного обмена (*rs708272 CETP*, *rs429358 ApoE*), у пациенток проводили забор венозной крови (0,5 мл) в пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА).

Геномную ДНК (для исследования использовано не менее 1,0 нг на реакцию) получали с помощью набора реагентов для выделения нуклеиновых кислот из крови «ДНК-Кровь-М» (ООО «ТестГен», Россия).

Генотипирование образцов проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов. Для регистрации и учета результатов применялось программное обеспечение детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

Необходимый объем выборки определен с использованием статистического пакета StatSoft Statistica 10.0, раздела «Анализ мощности». Статистический анализ данных выполнен общепринятыми методами с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Microsoft, США). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в группах исследования осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, t -критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей и парного t -критерия Стьюдента. В случае подчинения рас-

пределения признака закону нормального распределения количественные данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, статистические гипотезы проверяли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сопоставление групп по возрасту. Наиболее молодых пациенток включала в себя группа с умеренной ПЭ, где средний возраст составил $30,6 \pm 7,5$ года. Несколько старше были пациентки в группе сравнения ($32,7 \pm 6,08$ года), а самый большой показатель среднего возраста выявлен в группе с тяжелой ПЭ ($32,9 \pm 7,11$ года). При этом статистически значимых различий между группами по данному параметру не установлено ($p > 0,05$).

Группы были сопоставлены по ИМТ. Наибольший ИМТ выявлен у пациенток группы сравнения. У этих женщин он составил $30,4 \pm 7,68$ кг/ m^2 , что статистически значимо отличало их от женщин первой и второй группы, в каждой из которых среднее значение данного показателя равно $27,28$ кг/ m^2 ($p < 0,05$). Выявленные различия могут быть обусловлены соматической патологией пациенток группы сравнения (в частности, сахарным диабетом). Статистически значимых различий в росте между группами не установлено.

Прибавка массы тела у пациенток без реализованной ПЭ оказалась ниже, чем в других группах, и составила $9,5 \pm 6,46$ кг. Это статистически значимо отличалось от прибавки массы тела в группе с умеренной ПЭ, составившей $13,3 \pm 7,71$ кг ($p = 0,01$). У женщин с тяжелой ПЭ данный показатель был равен $11,75 \pm 7,40$ кг, что не имело статистически значимых различий с результатами остальных групп. Во всех группах среднее значение прибавки массы тела не превысило рекомендуемого уровня при беременности.

Анализ возрастных и антропометрических данных пациенток исследуемых групп представлен в *таблице 1*.

Выполнен анализ показателей липидтранспортной системы крови — липопротеинов различной плотности, которые оказывают разнонаправленное действие и представляют собой комплекс, состоящий из аполипопротеинов, холестерина, эфиров холестерина, фосфолипидов, триглицеридов (*табл. 2*).

По содержанию общего холестерина статистически значимые различия получены у пациенток с ПЭ (тяжелой и умеренной), а также между пациентками с тяжелой ПЭ и женщинами группы сравнения ($p_{I-II} = 0,0007$; $p_{I-III} = 0,0001$).

По содержанию липопротеинов низкой и высокой плотности статистически значимых различий между группами выявлено не было, однако индекс атерогенности у беременных обеих групп с ПЭ статистически значимо отличался от показателя в группе сравнения: $3,71 \pm 0,18$ и $3,3 \pm 0,12$ в I и II группах соответственно против $2,86 \pm 0,18$ в группе сравнения ($p_{I-III} = 0,001$; $p_{II-III} = 0,014$). Между группами I и II статистически значимых различий по индексу атерогенности не получено. Оптимальным считают индекс атерогенности в диапазоне 2,2–3,5, его повышение коррелирует с увеличением риска развития атеросклероза.

Статистическую значимость имели различия между группами по содержанию наиболее атерогенной фракции — ЛПОНП. Оно составило $1,54 \pm 0,07$ ммоль/л в I группе,

Таблица 1. Возрастные и антропометрические показатели пациенток исследуемых групп, $M \pm m$
Table 1. Age and anthropometric results of patients in the study groups, $M \pm m$

Показатель	I группа (n = 53)	II группа (n = 45)	Группа сравнения (III) (n = 32)	p
Возраст, лет	32,90 ± 7,11	30,60 ± 7,50	32,70 ± 6,08	$p_{I-II} = 0,06$ $p_{I-III} = 0,44$ $p_{II-III} = 0,09$
ИМТ, кг/м ²	27,28 ± 6,89	27,28 ± 6,85	30,40 ± 7,68	$p_{I-II} = 0,49$ $p_{I-III} = 0,02$ $p_{II-III} = 0,03$
Рост, см	162,94 ± 6,33	162,93 ± 6,33	163,59 ± 6,33	$p_{I-II} = 0,49$ $p_{I-III} = 0,30$ $p_{II-III} = 0,33$
Прибавка массы тела, кг	11,75 ± 7,40	13,30 ± 7,71	9,50 ± 6,46	$p_{I-II} = 0,15$ $p_{I-III} = 0,08$ $p_{II-III} = 0,01$

Таблица 2. Показатели липидтранспортной системы крови пациенток сравниваемых групп, $M \pm m$
Table 2. Blood lipid transport system parameters of patients in the comparison groups, $M \pm m$

Показатель	I группа (n = 53)	II группа (n = 45)	Группа сравнения (III) (n = 32)	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	7,70 ± 0,27	6,54 ± 0,20	6,95 ± 0,22	0,0007	0,0001	0,1099
Триглицериды, ммоль/л	3,40 ± 0,17	3,00 ± 0,16	2,56 ± 0,16	0,06	0,0004	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,70 ± 0,11	1,52 ± 0,11	1,68 ± 0,08	0,31	0,47	0,33
ЛПНП, ммоль/л	4,00 ± 0,23	3,99 ± 0,16	3,62 ± 0,21	0,48	0,124	0,08
ЛПОНП, ммоль/л	1,54 ± 0,07	1,38 ± 0,07	1,16 ± 0,07	0,04	0,0004	0,04
Индекс атерогенности	3,71 ± 0,18	3,30 ± 0,12	2,86 ± 0,18	0,13	0,001	0,014
АроА, г/л	1,57 ± 0,08	1,33 ± 0,15	2,02 ± 0,08	0,08	0,0026	0,001
АроВ, г/л	1,29 ± 0,12	1,23 ± 0,09	1,20 ± 0,14	0,29	0,166	0,38
Индекс АроВ/АроА	0,91 ± 0,07	1,07 ± 0,13	0,62 ± 0,05	0,11	0,0018	0,0009

1,38 ± 0,07 ммоль/л во II группе и 1,16 ± 0,07 ммоль/л в группе сравнения (при сопоставлении групп с ПЭ, а также каждой из этих групп с группой сравнения $p < 0,05$).

Мы проанализировали содержание основных аполипопротеинов у беременных женщин всех исследуемых групп. По содержанию АроВ статистически значимых различий между группами выявлено не было, а по уровню АроА получена статистически значимая разница между группами с ПЭ и группой сравнения ($p_{I-III} = 0,0026$; $p_{II-III} = 0,001$). Пациентки I и II групп статистически значимых различий по этому показателю не имели.

Ввиду высокой вариабельности концентрации общего холестерина у пациенток исследуемых групп, нами проанализированы коэффициенты атерогенности у женщин с сопоставимым уровнем холестерина. Для этого внутри каждой группы были сформированы подгруппы с содержанием холестерина до 6 ммоль/л, от 6 до 8 ммоль/л и более 8 ммоль/л.

В I группе преобладали женщины с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л и более 8 ммоль/л, однако у 17,0% беременных (n = 9) содержание холестерина не превышало 6 ммоль/л. Во II группе женщин с содержанием холестерина до 6 ммоль/л было почти 30% (n = 13), а в III группе — 37,5% (n = 12). Холестерин более 8 ммоль/л чаще всего имели пациентки с реализованной тяжелой ПЭ (37,7%, n = 20). В группе с реализованной умеренной ПЭ его частота составила 13,3% (n = 6), а в группе сравнения была толь-

ко одна пациентка с таким содержанием холестерина (3,1%, уровень холестерина — 9 ммоль/л).

В подгруппах с уровнем холестерина до 6 ммоль/л (табл. 3) индекс атерогенности у пациенток с тяжелой ПЭ составил 3,4 ± 0,28, с умеренной ПЭ — 2,69 ± 0,09, у пациенток без реализованной ПЭ — 2,65 ± 0,27. Статистически значимые различия выявлены между подгруппами I и III групп ($p < 0,05$), при этом во всех группах показатель оставался в пределах нормы (менее 3,5). Тем не менее отношение АроВ/АроА в I группе составило 1,32, что соответствует высокому риску сосудистых осложнений, аналогичный результат получен во II группе — 0,96, тогда как в III группе показатель указывал на низкий риск сосудистых осложнений — 0,66. Таким образом, даже при содержании общего холестерина менее 6 ммоль/л пациентки с ПЭ обеих групп имели высокий риск сосудистых осложнений по соотношению АроВ и АроА.

В подгруппах с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л (табл. 4) уровень ЛПОНП у пациенток с тяжелой ПЭ оказался статистически значимо выше, чем у пациенток без реализованной ПЭ: значения показателя составили 1,57 ± 0,13 ммоль/л в I группе, 1,34 ± 0,06 ммоль/л во II группе и 1,18 ± 0,11 ммоль/л в группе сравнения ($p_{I-III} < 0,05$). По соотношению АроВ и АроА пациентки с ПЭ обеих групп статистически значимо отличались от женщин группы сравнения: оно составило 0,8 ± 0,12; 1,04 ± 0,15; 0,59 ± 0,05

Таблица 3. Показатели липидтранспортной системы у пациенток с уровнем холестерина до 6 ммоль/л, $M \pm m$

Table 3. Lipid transport system parameters of patients with cholesterol levels below 6 mmol/L, $M \pm m$

Показатель	I группа	II группа	Группа сравнения (III)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 0,36	5,06 ± 0,17	5,46 ± 0,24	0,25	0,41	0,31
Триглицериды, ммоль/л	2,80 ± 0,31	2,76 ± 0,19	2,56 ± 0,13	0,37	0,16	0,19
ЛПВП, ммоль/л	1,10 ± 0,13	1,37 ± 0,13	1,42 ± 0,10	0,13	0,06	0,38
ЛПНП, ммоль/л	2,80 ± 0,34	3,20 ± 0,28	2,68 ± 0,34	0,19	0,40	0,12
ЛПОНП, ммоль/л	1,31 ± 0,14	1,25 ± 0,09	1,16 ± 0,06	0,37	0,16	0,19
Индекс атерогенности	3,40 ± 0,28	2,69 ± 0,09	2,65 ± 0,27	0,14	0,03	0,21
АроА, г/л	1,68 ± 0,20	1,50 ± 0,33	1,18 ± 0,24	0,32	0,33	0,23
АроВ, г/л	1,35 ± 0,18	1,20 ± 0,09	1,15 ± 0,14	0,25	0,20	0,38
Индекс АроВ/АроА	1,32 ± 0,19	0,96 ± 0,24	0,66 ± 0,09	0,49	0,05	0,09

Таблица 4. Показатели липидтранспортной системы у пациенток с уровнем холестерина от 6 до 8 ммоль/л, $M \pm m$

Table 4. Lipid transport system parameters of patients with cholesterol levels of 6 to 8 mmol/L, $M \pm m$

Показатель	I группа	II группа	Группа сравнения (III)	P_{I-II}	P_{I-III}	P_{II-III}
Холестерин, ммоль/л	7,13 ± 0,14	6,72 ± 0,11	6,80 ± 0,13	0,01	0,05	0,3
Триглицериды, ммоль/л	3,45 ± 0,28	2,94 ± 0,15	2,61 ± 0,25	0,05	0,01	0,12
ЛПВП, ммоль/л	1,62 ± 0,06	1,56 ± 0,66	1,82 ± 0,10	0,24	0,06	0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,82 ± 0,25	3,97 ± 0,13	4,08 ± 0,14	0,29	0,19	0,3
ЛПОНП, ммоль/л	1,57 ± 0,13	1,34 ± 0,06	1,18 ± 0,11	0,05	0,01	0,12
Индекс атерогенности	3,54 ± 0,17	3,49 ± 0,19	2,97 ± 0,24	0,43	0,03	0,05
АроА, г/л	1,65 ± 0,12	1,24 ± 0,17	2,05 ± 0,16	0,03	0,03	0,002
АроВ, г/л	1,32 ± 0,07	1,15 ± 0,10	1,16 ± 0,07	0,03	0,02	0,46
Индекс АроВ/АроА	0,80 ± 0,12	1,04 ± 0,15	0,59 ± 0,05	0,16	0,004	0,003

в I, II и III группах соответственно (p_{I-III} и $p_{II-III} < 0,01$). Как и при содержании холестерина до 6 ммоль/л, значения этого индекса у женщин с ПЭ соответствовали высокому риску сосудистых осложнений.

В подгруппах с уровнем холестерина *более 8 ммоль/л* среднее значение индекса атерогенности было повышено у пациенток с ПЭ (4,14 ± 0,45 в I группе, 4,26 ± 0,74 во II группе) и в пределах нормы у пациентки III группы (3,39). Соотношение АроВ и АроА также было высоким у пациенток обеих групп с ПЭ и в пределах нормы (0,59) у пациентки группы сравнения.

Таким образом, в ходе исследования нами установлено статистически значимое повышение уровня общего холестерина у пациенток с тяжелой ПЭ по сравнению с показателями у женщин с умеренной ПЭ и в III группе, а также уровня триглицеридов у беременных с ПЭ обеих групп по сравнению с показателем III группы (см. *табл. 2*).

По содержанию ЛПОНП статистически значимые различия получены между всеми исследуемыми группами. Уровни ЛПВП и ЛПНП в группах статистически значимых различий не имели. Среднее содержание ЛПВП во всех группах относительно нормы для небеременных было нормальным или немного повышенным (норма — 1,2–1,55 ммоль/л), а ЛПНП — повышенным (норма — до 3,37 ммоль/л) (см. *табл. 2*).

Индекс атерогенности был повышен относительно нормы только в I группе. У пациенток II и III групп среднее значение индекса атерогенности оставалось в пределах

нормы (менее 3,5), лишь в подгруппе с уровнем холестерина выше 8 ммоль/л II группы он превышал нормальный показатель (см. *табл. 2*).

По соотношению АроВ и АроА статистически значимые различия получены между пациентками групп с ПЭ и женщинами группы сравнения. Следует отметить, что у беременных с ПЭ значение индекса АроВ/АроА соответствовало высокому риску сосудистых осложнений (было более 0,9) независимо от содержания холестерина, а в группе сравнения этот индекс оставался в пределах нормы (менее 0,7) даже при высоком уровне холестерина (у пациентки из группы сравнения, беременность у которой осложнилась формированием гестационного сахарного диабета, индекс атерогенности составил 3,39, АроВ/АроА — 0,59 при уровне общего холестерина 9 ммоль/л) (см. *табл. 2*).

Для оценки роли генетической предрасположенности в нарушениях липидного обмена нами проведено типирование полиморфизмов rs429358 гена *ApoE* и rs708272 гена *CETP* у женщин с ПЭ и в группе сравнения. Учитывая размер выборки, а также отсутствие влияния генетических полиморфизмов на степень тяжести ПЭ, при проведении генетического исследования группы пациенток с тяжелой и умеренной ПЭ были объединены в основную группу.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов проводился по общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной модели. Распределение аллелей и генотипов в группах соответствовало равновесию Харди — Вайнберга.

Анализ распределения генотипов по всем исследованным полиморфным локусам изучаемых генов не показал статистически значимой разницы между двумя группами женщин (табл. 5).

Мультипликативная модель (табл. 6) выявила различия в частоте встречаемости полиморфизма Cys130Arg в гене *ApoE* rs429358 (T>C). Так, в основной группе женщин статистически значимо чаще встречался аллель rs429358 *ApoE*: Т (OR = 2,29; CL95%: 1,06–4,91; p = 0,03), а в группе сравнения, наоборот, вариантный аллель rs429358 *ApoE*: С (OR = 0,44; CL95%: 0,94–0,20; p = 0,03).

Аналогичная тенденция выявлена и при анализе распределения аллелей по полиморфизму rs708272 гена *CETP*: в основной группе чаще регистрировался аллель rs708272 G (OR = 2,44; CL95%: 1,14–5,23; p = 0,02), а в группе сравнения — аллель rs708272 A (OR = 0,41; CL95%: 0,88–0,19; p = 0,02) (см. табл. 6).

Распределение генотипов с использованием доминантной и рецессивной модели (табл. 7, 8) позволило установить значимость полиморфных локусов rs429358 гена *ApoE* и rs708272 гена *CETP* в повышении риска формирования ПЭ. Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ (OR = 3,75; CL95%: 1,19–11,79; p = 0,02), а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении данной патологии (OR = 0,27; CL95%: 0,84–0,08; p = 0,02).

Протективным эффектом в отношении риска развития ПЭ обладает и генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A) (OR = 0,30; CL95%: 0,96–0,10; p = 0,03), а носительство в генотипе хотя бы одного вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования патологии (OR = 3,28; CL95%: 1,04–10,38; p = 0,03) (см. табл. 7, 8).

Таблица 5. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения (общая модель)

Table 5. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (general model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> TT	0,31	0,19	5,61	0,06	1,91	1,11	3,28
<i>ApoE</i> TC	0,50	0,33			2,00	1,11	3,59
<i>ApoE</i> CC	0,19	0,47			0,26	0,81	0,08
<i>CETP</i> GG	0,60	0,42	4,26	0,11	2,04	1,02	4,07
<i>CETP</i> GA	0,20	0,14			1,59	1,01	2,49
<i>CETP</i> AA	0,18	0,42			0,30	0,96	0,10

Таблица 6. Распределение аллелей по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения (мультипликативная модель)

Table 6. Allele distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (multiplicative model)

Исследуемые аллели	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> T	0,56	0,35	4,59	0,03	2,29	1,06	4,91
<i>ApoE</i> C	0,44	0,64			0,44	0,94	0,20
<i>CETP</i> G	0,70	0,50	5,37	0,02	2,44	1,14	5,23
<i>CETP</i> A	0,29	0,50			0,41	0,88	0,19

Таблица 7. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения с использованием доминантной модели

Table 7. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (dominant model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> TT	0,31	0,19	1,01	0,31	1,91	0,53	6,88
<i>ApoE</i> TC + CC	0,69	0,81			0,52	1,90	0,15
<i>CETP</i> GG	0,60	0,42	1,77	0,18	2,04	0,70	5,96
<i>CETP</i> GA + AA	0,39	0,57			0,49	1,43	0,17

Таблица 8. Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *APOE*, *CETP* в основной группе и группе сравнения с использованием рецессивной модели

Table 8. Genotype distribution depending on polymorphic variants of genes *APOE*, *CETP* in the study and control groups (recession model)

Исследуемые генотипы	Частоты		Хи-квадрат	p	OR	CL95%	
	основная группа	группа сравнения					
<i>ApoE</i> CC	0,19	0,47	5,32	0,0210	0,27	0,84	0,08
<i>ApoE</i> TC + TT	0,80	0,52			3,75	1,19	11,79
<i>CETP</i> AA	0,18	0,42	4,25	0,0391	0,30	0,96	0,10
<i>CETP</i> GA + GG	0,81	0,57			3,28	1,04	10,38

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая отсутствие высокоспецифичных маркеров ПЭ и большой спектр предложенных веществ, способных так или иначе внести вклад в предикцию, сегодняшние тренды в прогнозировании ПЭ обращены не столько к поиску новых субстратов, сколько к разработке комплексных моделей, образующих комбинацию уже известных методов [17].

Одним из таких сочетаний является сумма ультразвуковых и анамнестических факторов, биомаркеров материнской сыворотки в первом триместре (PIGF и PAPP-A), позволяющая предсказать ПЭ в 90% наблюдений. Тем не менее метод имеет свои недостатки в виде сосредоточенности на прогнозировании ранних форм ПЭ и худшей способности идентифицировать поздние формы (до 40%) [18].

Включенные в исследование пациентки с реализованной ПЭ разной степени тяжести и без ПЭ подверглись пренатальному скринингу первого триместра, основанному на вышеупомянутом способе, и по его результатам имели высокий риск формирования ПЭ. Пациентки были сопоставимы по социальному статусу, ряду антропометрических показателей (возраст, рост), а также акушерскому анамнезу.

Из данных литературы известно, что отягощенный соматический анамнез женщин связан с повышенной частотой ПЭ [19]. Это подтверждается в том числе наличием ряда заболеваний в структуре анамнестических факторов риска развития ПЭ, например ожирения.

В нашем исследовании минимум треть исследуемых в каждой группе имела лишний вес. По массе тела группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$), однако женщины, закончившие беременность без ПЭ, имели наибольший ИМТ ($30,4 \text{ кг/м}^2$), что статистически значимо отличало группу сравнения от групп пациенток с ПЭ ($p < 0,05$).

В то же время прибавка массы тела была выше у пациенток с реализованной ПЭ, хотя срок родоразрешения у них был меньше. Согласно действующим клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020)², именно прибавка в весе, а не ИМТ, оказывает основное влияние на формирование акушерских и перинатальных осложнений, что отражено также в крупном метаанализе [20].

Выявленные изменения в антропометрических характеристиках заставляют задуматься о взаимосвязи ожирения и дислипидемии, которая непосредственно связана с патогенетическими механизмами ПЭ. По данным J. Vekic и соавт., для лиц с ожирением характерны высокие концентрации триглицеридов, сопровождающиеся снижением уровня ЛПВП. Концентрация ЛПНП может оставаться в пределах ре-

ферентных значений или быть незначительно повышенной. Дислипидемия является важным связующим звеном между ожирением и развитием сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака [21].

Описанные в нашей работе показатели липидного обмена, включая генетические полиморфизмы, приводящие к дальнейшим изменениям липидного обмена, уже получили широкое распространение в качестве предикторов ряда заболеваний, преимущественно кардиологических. Так, например, соотношение ApoB и ApoA используется как предиктивный маркер ишемической болезни сердца, атеросклероза [15], однако его роль в качестве предиктивного биомаркера ПЭ изучена недостаточно. В то же время атеросклеротические изменения связывают с синдромом системного воспаления, поскольку данные процессы формируются одними и теми же клетками рыхлой соединительной ткани: эндотелиальными и гладкомышечными фибробластами, моноцитами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоцитами.

В литературе имеются сведения о безуспешных попытках предикции ПЭ на основании изучения 12 липопротеинов в первом триместре беременности [11].

В проведенном нами исследовании при анализе показателей липидтранспортной системы у беременных с ПЭ выявлено статистически значимое повышение атерогенного индекса и отношения ApoB/ApoA, даже у пациенток с нормальным уровнем общего холестерина.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, в исследовании H. Timig и соавт. соотношение ApoB и ApoA у пациенток с ПЭ было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у женщин без нее, представлявших контрольную группу: пациентки с ПЭ и без ПЭ имели аналогичные уровни ApoB, однако уровень ApoA у женщин с ПЭ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе, что привело к повышенному соотношению ApoB и ApoA по сравнению с показателем контрольной группы. Авторы подчеркивают, что индекс ApoB/ApoA и изолированный уровень ApoA являются диагностическими маркерами ПЭ [22].

Высокая атерогенность липопротеинов низкой и очень низкой плотности обусловлена прежде всего нарушением обмена триглицеридов, которые преимущественно транспортируются в составе ЛПОНП. Данный тезис подтверждается в том числе данными литературы: группа исследователей из Казани отмечает роль гипертриглицеридемии в развитии атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы вне зависимости от ее этиологии [23]. Повышение

² Российское общество акушеров-гинекологов. Нормальная беременность: Клинические рекомендации. Москва; 2020. 67 с.

концентрации ЛПОНП и синтезируемых из них ЛПНП свидетельствует о нарушении транспорта мононенасыщенных и насыщенных жирных кислот (в составе ЛПОНП), а также незаменимых полиеновых жирных кислот (в составе ЛПНП).

Функциональная активность белка ApoE, стабилизирующего ЛПОНП и частично ЛПНП и обеспечивающего ApoB-100-эндоцитоз, а также транспортера холестерина CETP генетически детерминирована [24].

Проведенное нами типирование полиморфных локусов генов *ApoE* и *CETP* показало их значимость в повышении риска формирования ПЭ. Наличие аллеля Т полиморфного локуса *ApoE* rs429358 в гомо- или гетерозиготном состоянии в генотипе увеличивает шанс формирования ПЭ, а генотип СС полиморфизма *ApoE* rs429358, наоборот, обладает протективным эффектом в отношении данной патологии. Протективным эффектом в отношении риска развития ПЭ обладает также генотип АА полиморфизма rs708272 гена *CETP* (G>A), а носительство в генотипе хотя бы одного

вариантного аллеля G этого локуса, наоборот, увеличивает риск формирования патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее информативными показателями дислипидемии у беременных, ассоциированными с риском развития преэклампсии (ПЭ), следует считать повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности более 3,5 и индекс ApoB/ApoA более 0,9.

ЛПОНП, являющиеся одной из наиболее атерогенных фракций липопротеинов, стабилизируются преимущественно ApoB- и ApoE-белками, что может быть детерминировано генетически.

Риск формирования ПЭ обусловлен изменениями липидного спектра, ассоциированными с носительством полиморфного аллеля Т гена *ApoE* rs429358 (OR = 2,29; CI95%: 1,06–4,91; p = 0,03), полиморфного аллеля G гена *CETP* rs708272 (OR = 2,44; CI95%: 1,14–5,23; p = 0,02).

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Башмакова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Денисов А.А., Семёнов А.Ю. — сбор клинического материала, обработка, интерпретация данных, написание текста; Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Bashmakova, N.V. — study concept and design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Denisov, A.A., Semenov, A.Yu. — clinical material collection, data processing and interpretation, text of the article; Tretyakova, T.B., Pestryaeva, L.A. — study concept and design, review of critically important material.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все пациентки были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на участие в нем и публикацию данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Минздрава России (протокол № 13 от 21.09.2020).

All patients were advised about the objectives and methods employed in this study, and they signed an informed consent for participation and publication of data. The study was approved by the Local Ethics Committee at the Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 13 dated 21.09.2020).

Об авторах / About the authors

Башмакова Надежда Васильевна / Bashmakova, N.V. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 9604-0089. <https://orcid.org/0000-0001-5746-316X>. E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

Денисов Артем Алексеевич / Denisov, A.A. — очный аспирант, врач — акушер-гинеколог родового отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5152-5649>. E-mail: denisovartem1@yandex.ru

Третьякова Татьяна Борисовна / Tretyakova, T.B. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела биохимических методов исследования, заведующая лабораторией генетики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 8626-2640. <https://orcid.org/0000-0002-5715-7514>. E-mail: tbtretyakova@yandex.ru

Пестряева Людмила Анатольевна / Pestryaeva, L.A. — к. б. н., руководитель научного отделения биохимических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 7222-4271. <https://orcid.org/0000-0002-8281-7932>. E-mail: pestryaval@yandex.ru

Семёнов Алексей Юрьевич / Semenov, A.Yu. — студент 2 курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: semenov.alesey@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaudhary S., Hiranwal M., Chaudhary D., Dudi P. Hyperlipidemia of pregnancy: normal or predictor of preeclampsia. *J. South Asian Fed. Obstet. Gynaecol.* 2020;12(1):31–3. DOI: 10.5005/jp-journals-10006-1752
2. Садуллаева О.Р., Мамиева Л.М. Показатели липидного профиля у беременных в зависимости от срока гестации. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2021;6:136–8. Sadullaeva O.R., Mamieva L.M. Lipid profile indicators in pregnant

women depending on gestation period. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2021;6:136–8. (in Russian).

3. Капустин Р.В., Цыбук Е.М., Алексеенкова Е.Н., Контеева Е.В. и др. Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021;70(1):89–100. Kapustin R.V., Tsybuk E.M., Alexeyenkova E.N., Konteyeva E.V. et al. The role of dyslipidemia in the pathogenesis of perinatal complications in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics*

- and Women's Diseases. 2021;70(1):89–100. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD48566
4. Wild R., Feingold K.R. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels. Last update: March 3, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498654/> (дата обращения — 25.10.2024).
 5. El Khoully N.I., Sanad Z.F., Saleh S.A., Shabana A.A. et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: a prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy*. 2016;35(1):73–81. DOI: 10.3109/10641955.2015.1115060
 6. Catov J.M., Bodnar L.M., Kip K.E., Hubel C. et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;197(6):610.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.024
 7. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L., Chen X.Y. et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):60. DOI: 10.1186/s12884-016-0852-9
 8. Wang X., Guan Q., Zhao J., Yang F. et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):78. DOI: 10.1186/s12944-018-0707-7
 9. Misra V.K., Trudeau S., Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1476–81. DOI: 10.1038/oby.2011.43
 10. Mudd L.M., Holzman C.B., Evans R.W. Maternal mid-pregnancy lipids and birthweight. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015;94(8):852–860. DOI: 10.1111/aogs.12665
 11. Bendix E.J., Ravn J.D., Sperling L., Overgaard M. First trimester serum apolipoproteins in the prediction of late-onset preeclampsia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2023;83(1):23–30. Epub. 2022 Dec. 20. DOI: 10.1080/00365513.2022.2155991
 12. Stadler J.T., Scharnagl H., Wadsack C., Marsche G. Preeclampsia affects lipid metabolism and HDL function in mothers and their offspring. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):795. DOI: 10.3390/antiox12040795
 13. Ramanjaneya M., Butler A.E., Bashir M., Bettahi I. et al. ApoA2 correlates to gestational age with decreased apolipoproteins A2, C1, C3 and E in gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e001925. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001925
 14. Liu Z., Pei J., Zhang X., Wang C. et al. ApoA1 is a novel marker for preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16363. DOI: 10.3390/ijms242216363
 15. Шехирева Т.В. Современные маркеры раннего субклинического атеросклероза, выявляющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Академическая публицистика*. 2021;8–1: 97–114. Shekhireva T.V. Modern markers of early subclinical atherosclerosis detecting risk factors of cardiovascular diseases. *Academic Journalism*. 2021;8–1:97–114. (in Russian).
 16. Raina J.K., Sharma M., Panjaliya R.K., Dogra V. et al. Association of ESR1 (rs2234693 and rs9340799), CETP (rs708272), MTHFR (rs1801133 and rs2274976) and MS (rs185087) polymorphisms with Coronary Artery Disease (CAD). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):340. DOI: 10.1186/s12872-020-01618-7
 17. Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Шигабутдинова Т.Н. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности. *Гинекология*. 2021;23(5):428–34. Gabidullina R.I., Ganeeva A.V., Shigabutdinova T.N. Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy. *Gynecology*. 2021;23(5):428–34. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213
 18. Tan M.Y., Syngelaki A., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;52(2):186–95. DOI: 10.1002/uog.19112
 19. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
 20. Rong K., Yu K., Han X., Szeto I.M. et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 2015;18(12):2172–82. Epub. 2014 Nov. 20. DOI: 10.1017/S1368980014002523
 21. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A., Jelic-Ivanovic Z. et al. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71–81. Epub. 2018 Nov. 14. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.005
 22. Timur H., Daglar H.K., Kara O., Kirbas A. et al. A study of serum Apo A-1 and Apo B-100 levels in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):121–5. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.04.003
 23. Нуриева Л.М., Ким З.Ф., Галывич А.С., Садыкова Д.И. Гипертриглицеридемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(4):104–10. Nurieva L.M., Kim Z.F., Galyavich A.S., Sadykova D.I. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(4):104–10. (in Russian). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).104-110
 24. Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э. и др. Полиморфный вариант rs7412 гена APOE как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;1:5–13. Konoнов S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E. et al. Polymorphic rs7412 in APOE gene as a predictor of ischemic heart disease risk and effectiveness of Rosuvastatin therapy. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;1:5–13. (in Russian). DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01 

Поступила / Received: 06.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 17.09.2024

Оценка эффективности гиполипидемической терапии в реальной клинической практике

Н.О. Кузнецова ✉, Ф.Э. Мамедзаде, М.А. Подьянов, Е.А. Шобонова, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка гиполипидемической терапии в реальной клинической практике, частоты достижения целевых значений липидов и причин неэффективности лечения дислипидемии.

Дизайн. Ретроспективно-проспективное нерандомизированное одноцентровое сплошное исследование.

Материалы и методы. Из 8655 человек, обратившихся в любое отделение Сеченовского Университета, мы отобрали тех, у кого была документирована дислипидемия, а также пациентов, которым назначена или проводилась липидоснижающая терапия. В итоге нами отобраны 3812 больных. В ходе работы мы обзвонили всех пациентов. Среди согласившихся участвовать в исследовании провели опрос: принимают ли они гиполипидемические средства, контролируют ли показатели липидного спектра, имелись ли у них сердечно-сосудистые осложнения (ССО), сопутствующие патологии. Во время телефонного общения был оценен риск ССО. Все пациенты, которым требовалось обследование, приглашены на консультацию в Центр. Всего получены данные о 3282 пациентах.

Результаты. Наблюдаться в нашем Центре согласились 805 (24,5%) человек из 3282. Регулярно у кардиолога по месту жительства наблюдались 130 (16,2%) пациентов. Гиполипидемическую терапию получали 240 (29,8%) опрошенных. При этом оказалось, что лица с более высоким сердечно-сосудистым риском реже достигают целевых значений липидов. Среднее содержание общего холестерина составило $9,2 \pm 5,9$ ммоль/л, ЛПНП — $6,4 \pm 3,7$ ммоль/л, триглицеридов — $2,8 \pm 5,6$ ммоль/л. Среди нашей выборки людей с низким сердечно-сосудистым риском не оказалось. К группе высокого риска относились 292 (36,3%) пациента, очень высокого риска — 313 (38,9%), экстремально высокого — 72 (8,9%). В подгруппах высокого и очень высокого риска целевые уровни липидов до начала наблюдения в нашем Центре были у 6 и 7% участников, в подгруппе экстремально высокого риска такие больные вовсе отсутствовали. Из 805 пациентов коррекция схемы или инициирование гиполипидемической терапии потребовались 590 (73,3%). Из статинов для коррекции терапии мы использовали розувастатин ($n = 218$, 36,9%), средняя доза — 22,5 мг/сутки; аторвастатин ($n = 165$, 28%), средняя доза — 56 мг/сутки; сочетание розувастатина с эзетимибом в дозе 10 мг/сутки ($n = 124$, 21%) и сочетание аторвастатина с эзетимибом в дозе 10 мг/сутки ($n = 83$, 14,1%).

Заключение. По данным нашего исследования, большое количество пациентов, не достигших целевых уровней липидов, и низкий процент больных с доказанными противопоказаниями к назначению липидоснижающей терапии обуславливают необходимость более активной работы с пациентами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза путем назначения статинов.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины низкой плотности, комплаенс, статины, сердечно-сосудистый риск, липидный центр.

Для цитирования: Кузнецова Н.О., Мамедзаде Ф.Э., Подьянов М.А., Шобонова Е.А., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю. Оценка эффективности гиполипидемической терапии в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2024;23(8):41–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-41-46

Evaluation of the Effectiveness of Lipid Lowering Therapy in Real Clinical Practice

N.O. Kuznetsova ✉, F.E. Mammedzade, M.A. Podyanov, E.A. Shobonova, P.Sh. Chomakhidze, Ph.Yu. Kopylov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate hypolipidemic therapy in real clinical practice, the frequency of achieving target lipid values and the reasons for ineffective treatment of dyslipidemia.

Design. Retrospective prospective nonrandomized single-center continuous study.

Materials and methods. From 8655 persons referred to any department of Sechenov University, we selected those with documented dyslipidemia and patients prescribed or receiving lipid-lowering therapy. In the end, we selected 3812 patients. In the course of our work, we called all patients. Among those who agreed to participate in the study, we interviewed them: whether they were taking hypolipidemic agents, whether they controlled lipid spectrum parameters, whether they had cardiovascular complications (CVC), and concomitant pathologies. The risk of CCO was assessed during the telephone interview. All patients who required evaluation were invited for consultation at the Center. A total of 3282 patients' data were obtained.

Results. A total of 805 (24.5%) people out of 3282 agreed to be observed at our Center. 130 (16.2%) patients were regularly monitored by a cardiologist at the place of residence. Hypolipidemic therapy was received by 240 (29.8%) of respondents. It turned out that those with higher cardiovascular risk were less likely to reach target lipid values. The mean total cholesterol was 9.2 ± 5.9 mmol/L, LDL — 6.4 ± 3.7 mmol/L, and triglycerides — 2.8 ± 5.6 mmol/L. There were no people with low cardiovascular risk among our sample. The high-risk group included 292 (36.3%) patients, very high risk — 313 (38.9%), and extreme high — 72 (8.9%). In the high- and very high-risk subgroups, 6 and 7% of participants had target lipid levels before the start of follow-up at our Center, and there were no such patients in the extreme high-risk subgroup. Of 805 patients, 590 (73.3%) required correction of the regimen or initiation of hypolipidemic therapy. Among statins, rosuvastatin ($n = 218$, 36.9%), mean dose — 22.5 mg/day; atorvastatin ($n = 165$, 28%), mean dose — 56 mg/day; combination of rosuvastatin with ezetimibe at a dose of 10 mg/day ($n = 124$, 21%) and combination of atorvastatin with ezetimibe at a dose of 10 mg/day ($n = 83$, 14.1%) were used.

✉ Кузнецова Наталья Олеговна / Kuznetsova, N.O. — E-mail: kuznetsova_n_o@staff.sechenov.ru

Conclusion. According to our study, the large number of patients have not achieved target lipid levels and the low percentage of patients with proven contraindications to the prescription of lipid-lowering therapy make it necessary to work more actively with patients for primary and secondary prevention of atherosclerosis by prescribing statins.

Keywords: cholesterol, low-density lipoprotein, compliance, statins, cardiovascular risk, lipid center.

For citation: Kuznetsova N.O., Mammedzade F.E., Podyanov M.A., Shobonova E.A., Chomakhidze P.Sh., Kopylov Ph.Yu. Evaluation of the effectiveness of lipid lowering therapy in real clinical practice. Doctor.Ru. 2024;23(8):41–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-41-46

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Российской Федерации остаются лидирующей причиной смерти — 44,5% среди всех причин¹. Один из основных факторов риска развития ССЗ — дислипидемия [1]. Наряду с новыми показателями, такими как уровни липопротеина а, аполипопротеинов А1 и В и др., по-прежнему наиболее доступна оценка липидного спектра.

По данным Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, при высоком и очень высоком риске ССЗ целевые уровни общего холестерина на фоне приема гиполипидемических препаратов имеют только 14,4% мужчин и 4,8% женщин [2].

Согласно рекомендациям, средствами первой линии среди гиполипидемических препаратов являются статины в индивидуальных дозах, необходимых для достижения целевого содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [3]. Показано, что снижение концентрации ЛПНП на 1 ммоль/л уменьшает смертность на 10%. По данным статистики, несмотря на сердечно-сосудистый риск, только 40–60% пациентов принимают статины [1].

Приверженность к приему гиполипидемических препаратов в России составляет около 50% [4]. При этом целевых значений ЛПНП достигают менее 50% пациентов, получающих различные виды гиполипидемической терапии. При очень высоком и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) целевые уровни имеют всего 12 и 30% больных, что, очевидно, недостаточно для улучшения долгосрочного прогноза [5].

При умеренном риске показатели несколько лучше — целевого содержания ЛПНП достигают 50–54% пациентов [5, 6]. Однако поскольку к группе умеренного риска относятся мужчины старше 40 лет и женщины старше 45 лет без других сопутствующих факторов риска, что составляет около 50% населения России, контроль дислипидемии недостаточный².

Различаются данные при первичной и вторичной профилактике. Так, при очень высоком и высоком риске ССО статины получают только 0,5–4,4% пациентов с большей приверженностью среди женщин [2], с целью вторичной профилактики — от 4,8 до 39,6% [2]. Данные зарубежные исследований схожи с отечественными.

Около 80% пациентов с высоким риском не достигают целевых показателей ЛПНП [4, 7, 8]. Около 50% пациентов с ССЗ мало привержены к приему назначенных им лекарственных препаратов [7, 9]. Помимо невысокого комплаенса, важным аспектом является недостаточная титрация врачами доз статинов и ошибочная трактовка уровня ЛПНП [10, 11].

В вышеуказанных исследованиях проводился анализ данных пациентов с кардиальной патологией (с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском) или же без каких-либо сопутствующих патологий (с умеренным и низким риском) [1, 2, 5, 6, 8, 9]. При этом не изучались эффективность и приверженность к гиполипидемической терапии

пациентов с некардиальной патологией. Кроме того, большинство выполненных исследований проведены до пандемии COVID-19. Неизвестно, как она отразилась на эффективности гиполипидемической терапии у разных групп больных.

Мы провели сплошное исследование среди пациентов с дислипидемией, обращавшихся к врачу с кардиальной и некардиальной патологией, независимо от исходного сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования — оценка гиполипидемической терапии в реальной клинической практике, частоты достижения целевых значений липидов и причин неэффективности лечения дислипидемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективно-проспективное нерандомизированное одноцентровое сплошное исследование с сентября 2022 года по январь 2023 года. Исследование проводили сотрудники Липидного центра (далее — Центра) Сеченовского Университета. Из 8655 человек, обращавшихся амбулаторно или госпитализированных в любое отделение Сеченовского Университета, мы отобрали лиц старше 18 лет, у которых была документирована дислипидемия, а также пациентов, которым назначена или проводилась липидоснижающая терапия. В итоге нами отобраны 3812 (44%) больных.

В ходе работы мы обзвонили всех пациентов. Среди согласившихся участвовать в исследовании провели опрос: принимают ли они гиполипидемические средства, контролируют ли показатели липидного спектра, имелись ли у них ССО, сопутствующие патологии. Во время телефонного общения был оценен риск ССО.

Все пациенты, которым требовалось обследование, приглашены на консультацию в Центр. Всего удалось получить данные о 3282 пациентах.

Для представления полученных результатов использовались параметры описательной статистики, программа IBM SPSS Statistics 29.0.10 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика 3282 пациентов представлена в *таблице 1*, их средний возраст составил $50,2 \pm 19,9$ года.

Наблюдаться в нашем Центре согласились 805 (24,5%) человек из 3282. Проведено их обследование:

- очная консультация, осмотр, сбор анамнеза;
- электрокардиография в 12 каналах в покое;
- эхокардиография (если не предоставлены результаты с давностью до 6 месяцев);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных и позвоночных артерий (если не предоставлены результаты с давностью до 6 месяцев);
- УЗИ ахилловых сухожилий;
- анализ крови на липидный спектр (если не было данных после последней коррекции терапии);
- общий и биохимический анализ крови (если отсутствовали данные после последней коррекции терапии).

¹ Сметов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А. и др. *Здравоохранение в России. М.; 2021. 171 с.*

² Там же.

Таблица 1. Характеристика пациентов, пришедших на консультацию в Липидный центр (n = 3282)

Table 1. Characteristics of patients who came for consultation at the Lipid Center (n = 3282)

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Мужской пол	1679 (51,2)
Указание на ишемическую болезнь сердца в анамнезе	364 (11,1)
Перенесенный инфаркт миокарда	269 (8,2)
Перенесенный инсульт	69 (2,1)
Гипертоническая болезнь	1260 (38,4)
Сахарный диабет в анамнезе	180 (5,5)
Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин	125 (3,8)
Ожирение с индексом массы тела больше 30 кг/м ²	922 (28,1)

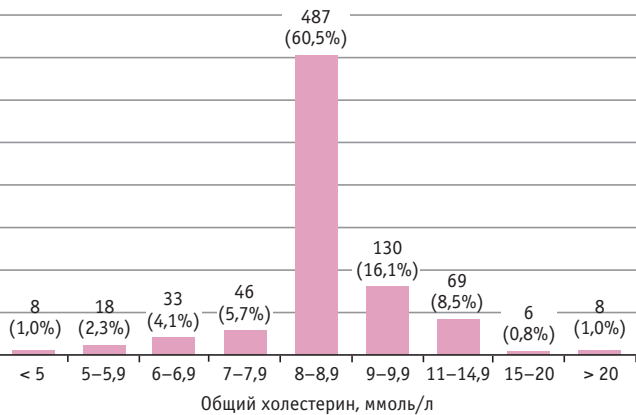
На основании полученных сведений мы определили сердечно-сосудистый риск и целевые уровни липидов для каждого из пациентов.

Все больные, согласившиеся наблюдаться в нашем Центре, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Характеристика пациентов, находившихся под наблюдением, представлена в таблице 2 и на рисунках 1–4. Их средний возраст был 59,2 ± 18,8 года. Регулярно у кардиолога по месту жительства наблюдались 130 (16,2%) пациентов. Гиполипидемическую терапию получали 240 (29,8%) опрошенных. При этом оказалось, что лица с более высоким сердечно-сосудистым риском реже достигают целевых значений липидов.

Показатели липидного спектра представлены на рисунках 1–3. Среднее содержание общего холестерина составило 9,2 ± 5,9 ммоль/л, ЛПНП — 6,4 ± 3,7 ммоль/л, триглицеридов — 2,8 ± 5,6 ммоль/л.

Рис. 1. Распределение пациентов по уровню общего холестерина до начала наблюдения в Липидном центре (n = 805). Здесь и далее иллюстрации авторов

Fig. 1. Distribution of patients by total cholesterol level before observation at the Lipid Center (n = 805). Here and below illustrations by the authors



Среди опрошенных до коррекции лечения в нашем Центре 565 (70,2%) пациентов не лечились, и лишь 240 человек получали липидоснижающую терапию. Из них 215 (26,7%) принимали статины, 18 (2,2%) — комбинацию статинов и эзетимиба, а 7 (0,9%) — только биологически активные добавки.

Диету соблюдали лишь 177 (22%) человек, хотя она была рекомендована всем. Без видимой причины, вероятнее всего, по собственному нежеланию, статины не принимали 534 (66,3%) пациента, и лишь у 31 (3,9%) больного, с их слов, на фоне приема статинов ухудшилось самочувствие.

Среди нашей выборки людей с низким сердечно-сосудистыми риском не оказалось. К группе высокого риска

Таблица 2. Характеристика пациентов, наблюдавшихся в Липидном центре (n = 805)

Table 2. Characteristics of patients observed at the Lipid Center (n = 805)

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Мужской пол	384 (47,7)
Указание на ишемическую болезнь сердца в анамнезе	153 (19,0)
Перенесенный инфаркт миокарда	99 (12,3)
Перенесенный инсульт	35 (4,3)
Гипертоническая болезнь	359 (44,6)
Сахарный диабет в анамнезе	73 (9,1)
Хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин	71 (8,8)
Ожирение с индексом массы тела больше 30 кг/м ²	364 (45,2)
Оценка риска по шкале SCORE2	
Средний	128 (15,9)
Высокий	292 (36,3)
Очень высокий	313 (38,9)
Экстремально высокий	72 (8,9)
Данные ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий и ахилловых сухожилий	
Стенозы в бассейне сонных артерий 50% или менее	286 (35,5)
Стенозы в бассейне сонных артерий более 50%	273 (33,9)
Наличие ксантом при УЗИ ахилловых сухожилий	14 (1,7)
Данные эхокардиографии	
Снижение фракции выброса левого желудочка ниже нормы	95 (11,8)
Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-й и 3-й степени	220 (27,3)
Стеноз аортального клапана средней тяжести	18 (2,2)
Недостаточность аортального клапана средней тяжести	10 (1,2)
Недостаточность митрального клапана средней и тяжелой степени	40 (5,0)
Склерозирование стенок аорты и/или структур клапанного аппарата сердца	440 (54,7)

Рис. 2. Распределение пациентов по уровню липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до начала наблюдения в Липидном центре (n = 805)

Fig. 2. Distribution of patients by low-density lipoprotein levels before the start of observation at the Lipid Center (n = 805)

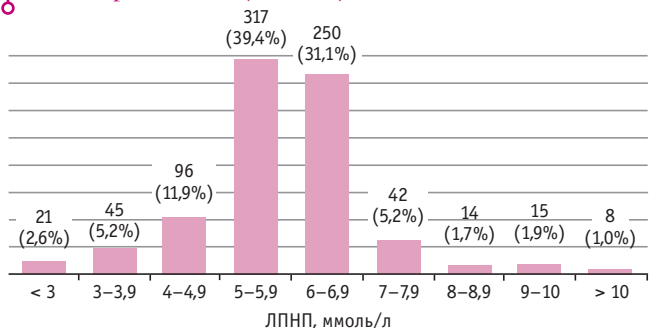


Рис. 3. Распределение пациентов по уровню триглицеридов до начала наблюдения в Липидном центре (n = 805)

Fig. 3. Distribution of patients by triglyceride levels before the start of observation at the Lipid Center (n = 805)

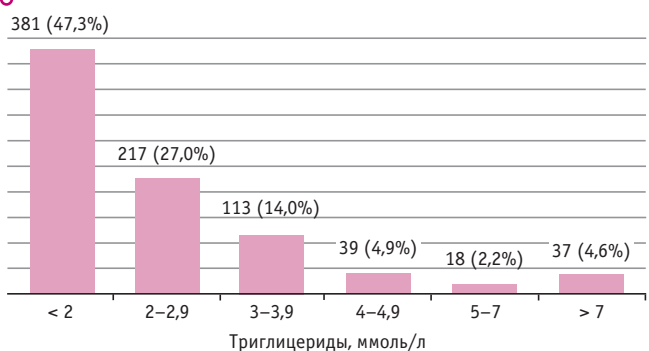
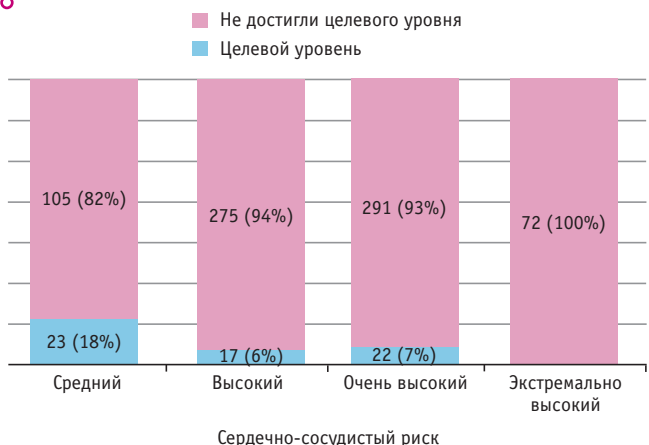


Рис. 4. Достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности пациентами в зависимости от расчетного сердечно-сосудистого риска (n = 805)

Fig. 4. Achievement of whole low-density lipoprotein levels in patients according to estimated cardiovascular risk (n = 805)



относились 292 (36,3%) пациента, а к группе очень высокого риска — 313 (38,9%). Экстремально высокий риск был рассчитан для 72 (8,9%) человек. В подгруппах высокого и очень высокого риска целевые уровни липидов до начала наблюдения в нашем Центре были у 6 и 7% участников, в подгруппе экстремально высокого риска такие больные вовсе отсутствовали.

Из 805 пациентов коррекция схемы или инициирование гиполипидемической терапии потребовались 590 (73,3%). Контрольное обследование (анализ крови на липидный спектр, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы) проводилось через 30–60 дней после каждой коррекции терапии, если она требовалась повторно.

Из 240 пациентов, которые принимали липидоснижающие средства, у 105 значения липидного спектра соответствовали целевым, а у остальных 135 нужно было корректировать дозы препаратов.

Больным, не получавшим липидоснижающую терапию до обследования, ее назначили и в дальнейшем скорректировали до достижения целевых показателей липидного спектра. Из статинов использовали розувастатин (n = 218, 36,9%), средняя доза — 22,5 мг/сутки; аторвастатин (n = 165, 28%), средняя доза — 56 мг/сутки; сочетание розувастатина с эзетимибом в дозе 10 мг/сутки (n = 124, 21%) и сочетание аторвастатина с эзетимибом в дозе 10 мг/сутки (n = 83, 14,1%).

Из-за недостижения целевых уровней ЛПНП на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии или выявленной непереносимости статинов 110 пациентам (13,7% от всех наблюдавшихся) назначены ингибиторы PCSK9. Кроме того, у 19 (2,4%) человек верифицирована семейная форма дислипидемии [3]. Им была также рекомендована терапия ингибиторами PCSK9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выделяют несколько факторов, влияющих на лечение гиполипидемическими препаратами: приверженность пациентов к назначаемой терапии, соблюдение врачами действующих клинических рекомендаций, в том числе неназначение высокоинтенсивных доз статинов, особенности лекарственных препаратов [7, 11].

Согласно данным Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, повышенный уровень холестерина выявлен у 57,6% пациентов [12], но только 3,7% получают липидоснижающую терапию [2]. С целью первичной профилактики при очень высоком и высоком риске по SCORE статины принимают только 0,5 и 1,2% мужчин и 2,3 и 4,4% женщин [2]. При вторичной профилактике частота лечения статинами значительно различалась: от 39,6% мужчин, перенесших инфаркт миокарда, до 4,8% женщин с перемежающейся хромотой [2]. При высоком и очень высоком риске целевых уровней общего холестерина достигают только 14,4% мужчин и 4,8% женщин [2].

В российской части исследования DYSIS, изучавшем приверженность к терапии 1586 амбулаторных пациентов, показало, что среди лиц очень высокого риска целевого содержания ЛПНП добились 12,2% пациентов (целевой уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л), среди больных высокого риска — 30,3% (целевой уровень < 2,5 ммоль/л), умеренного риска — 53,4% (целевой уровень < 3,0 ммоль/л) [5]. Таким образом, чаще всего целевых показателей ЛПНП не достигают именно пациенты с высоким и очень высоким риском ССО.

Несмотря на доказанную эффективность статинов, приверженность к лечению также остается низкой. В исследовании, включавшем 53 человека с высоким или очень высоким риском ССО, полностью приверженными к терапии статинами были 22%, недостаточно приверженными — 26%, а не приверженными вообще — 52%. При этом целевого значения ЛПНП достигли только 13 (24,5%) больных [6].

Таким образом, именно в группах, где риск развития ССО наиболее высок, реже всего наблюдаются целевые концентрации липидов и ниже всего приверженность к лечению.

В иностранных источниках описаны схожие результаты. По данным метаанализа 20 исследований, включавших суммарно 376 162 пациентов, приверженность к лечению статинами при первичной профилактике составила 57%, при вторичной — 76%. При этом среди пожилых людей при вторичной профилактике только 62% привержены к терапии статинами в течение 1 года [6, 13]. Наилучший комплаенс отмечается у пациентов среднего возраста (50–69 лет) [7]. Среди пожилых больных (в возрасте > 65 лет) 24% прекращают прием статинов в течение первого года [14].

В одной из работ также показано, что для пациентов с ишемической болезнью сердца титрование доз гиполипидемических препаратов до целевых уровней, начиная с небольших доз, не хуже раннего начала высокоинтенсивной терапии статинами [15].

При вторичной профилактике целевые уровни ЛПНП достигаются чаще и комплаенс выше, чем при первичной [14].

Наше исследование подтверждает эти данные. При вторичной профилактике пациенты более привержены к лечению, чаще достигают целевых концентраций ЛПНП.

Некоторые больные не принимают статины, ссылаясь на выраженные побочные эффекты или боязнь пожизненного приема препаратов. Так, проводился анализ переносимости статинов у 4924 пожилых людей (в возрасте > 65 лет) в 50 исследованиях, и только 2,1% случаев прекращения

лечения были связаны с нежелательными явлениями [14]. Таким образом, истинная непереносимость статинов встречается редко [7]. В то же время показано, что комбинированная терапия статинами средней интенсивности с эзетимбом не хуже монотерапии статинами высокой интенсивности у пожилых пациентов, при этом показатели отмены при комбинированной терапии ниже [16].

Изучался и риск нежелательных явлений, связанных со статинами, при первичной профилактике ССЗ. Он был низким и не «перевешивал» эффективность в предотвращении ССЗ [17].

Отмечено, что частота нежелательных явлений на фоне приема статинов превышает уровень плацебо лишь на 0,1% [14]. Самое грозное осложнение — рабдомиолиз. Частота его возникновения на фоне приема статинов невелика: только 0,01% [18].

Кроме этого, важным фактором недостижения целевых уровней ЛПНП пациентами является неправильная трактовка липидного спектра и неправильный расчет риска ССО врачами. Несмотря на доступность информации, на наличие клинических рекомендаций, врачи сами боятся назначать высокоинтенсивную терапию гиполипидемическими препаратами. Это глобальная проблема, и она требует проведения регулярных курсов и занятий с врачами.

Единственный способ решить проблему низкой приверженности и неэффективности лечения — обучение врачей и активное взаимодействие с пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, большое количество пациентов, не достигших целевых уровней липидов, и низкий процент больных с доказанными противопоказаниями к назначению липидоснижающей терапии обуславливают необходимость более активной работы с пациентами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза путем назначения статинов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кузнецова Н.О. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Мамедзаде Ф.Э., Подьянов М.А., Шобанова Е.А. — сбор клинического материала; Чомахидзе П.Ш. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Копылов Ф.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kuznetsova, N.O. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article; Mamedzade, F.E., Podyanov, M.A., Shobanova, E.A. — collection of clinical material; Chomakhidze, P.Sh. — data processing, analysis and interpretation, statistical processing of data, manuscript writing, critical content review; Kopylov, Ph.Yu. — study design development, critical content review, manuscript approval for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers “Digital biodesign and personalized healthcare” No. 075-15-2022-304.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 12-24 от 16.05.2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Study's protocol was approved by the local ethics committee at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol No. 12-24 dated 16.05.2024. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Об авторах / About the authors

Кузнецова Наталья Олеговна / Kuznetsova, N.O. — к. м. н., научный сотрудник Института персонализированной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 2504-0149. <https://orcid.org/0000-0003-4717-1272>. E-mail: kuznetsova_n_o@staff.sechenov.ru

Мамедзаде Фидан Эльяр кызы / Mamedzade, F.E. — соискатель ученой степени кандидата медицинских наук ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0009-0006-5486-8181>. E-mail: fidan.mmzada@gmail.com

Подьянов Максим Андреевич / Podyanov, M.A. — студент 6 курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0009-0003-7069-6349>. E-mail: makassoroksem@gmail.com

Шобонова Екатерина Александровна / Shobonova, E.A. — студентка 6 курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <https://orcid.org/0009-0008-2876-7234>. E-mail: ket.2000@mail.ru

Чомахидзе Пётр Шалвович / Chomakhidze, P.Sh. — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник Института персонализированной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 6230-5610. <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: chomakhidze_p_sh@staff.sechenov.ru

Копылов Филипп Юрьевич / Kopylov, Ph.Yu. — д. м. н., профессор, директор Института персонализированной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). eLIBRARY.RU SPIN: 8287-6897. <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>. E-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4(29):5–17. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4(29):5–17. (in Russian)
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29–37. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the Study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;5(28):5471. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;5(28):5471. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Vonbank A., Agewall S., Kjeldsen K.P., Lewis B.S. et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur. Heart J*. 2017;38(32):2473–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw628
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галаявич А.С. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70–8. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильева Л.В., Гринцевич Ю.П. и др. Приверженность к терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики. Сеченовский вестник. 2020;11(1):38–48. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Vasilyeva L.V., Grintsevich Yu.P. et al. Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(1):38–48. (in Russian). DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48
- Lansberg P., Lee A., Lee Z.V., Subramaniam K. et al. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc. Health Risk Manag*. 2018;14:91–102. DOI: 10.2147/VHRM.S158641
- Engebretsen I., Bugge C., Støvring H., Husebye E. et al. Treatment patterns and adherence to lipid-lowering drugs during eight-year follow-up after a coronary heart disease event. *Atherosclerosis*. 2024;393:117550. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117550
- Vinuesa-Hernando J.M., Aguilar-Palacio I., Rabanaque M.J., García-Cárdenas V. et al. Initiation of lipid-lowering therapy as primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2024;90(10):2663–72. DOI: 10.1111/bcp.16157
- Гоголашвили Н.Г. Статинотерапия в режиме умеренной интенсивности. Вопросы эффективности и безопасности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(6):5485. Gogolashvili N.G. Moderate-intensity statin therapy. Efficacy and safety issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5485. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5485
- Чубыкина У.В., Тюрина А.В., Ежов М.В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):6038. Chubykina U.V., Tyurina A.V., Ezhov M.V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6038. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6038
- Муромцева Г.А., Концевая А.Б., Константинов В.В., Артамонова Г.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний среди населения России в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirakhimov E. et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
- Ofori-Asenso R., Jakhu A., Zomer E., Curtis A.J. et al. Adherence and persistence among statin users aged 65 years and over: a systematic review and meta-analysis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2018;73(6):813–19. DOI: 10.1093/gerona/glx169
- Hong S.J., Lee Y.J., Lee S.J., Hong B.K. et al. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(13):1078–87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487
- Lee S.H., Lee Y.J., Heo J.H., Hur S.H. et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2023;81(14):1339–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.007
- Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021;374:n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537
- Сумароков А.Б. Дислипидемия. Барьеры на пути больного к выполнению врачебных рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):511–16. Sumarokov A.B. Dyslipidemia. Barriers on the way of the patient to the implementation of medical recommendations. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):511–16. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200908

Поступила / Received: 07.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 31.10.2024

Особенности астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики

Е.А. Пронина^{1, 2} ✉, Н.Ю. Шимохина¹, М.М. Петрова¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить частоту встречаемости и факторы риска, ассоциированные с развитием астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в условиях реальной клинической практики.

Дизайн. Одномоментное клиническое исследование.

Материалы и методы. В условиях амбулаторного приема на предмет наличия симптомов астении обследованы 2373 пациента, наблюдавшихся у участковых врачей-терапевтов по поводу хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Из этой когорты выделена группа лиц с СД2 (n = 527).

У всех пациентов проводили опрос, сбор жалоб и анамнеза, осмотр органов и систем, изучали данные амбулаторных карт. В соответствии с результатами, основываясь на современных клинических рекомендациях, подтверждали диагноз ХНИЗ. Наличие и выраженность астении определяли по субъективным оценкам пациентов с помощью шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory 20, MFI-20) и шкалы оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale, FSS).

Результаты. Частота встречаемости синдрома астении в группе с СД2 составила 38,52% (n = 203) по MFI-20 и 26,76% (n = 141) по FSS. Наиболее частыми были нарушения по субшкалам MFI-20 «Общая астения» (20,11%; n = 106), «Физическая астения» (16,13%; n = 85) и «Пониженная активность» (13,09%; n = 69).

Наличие симптомов астении у пациентов с СД2 ассоциировалось с более пожилым возрастом (60,0 (48,0; 68,0) года против 53,0 (45,0; 64,0) года у больных без астении; $p < 0,0001$) и полиморбидностью: острый инфаркт миокарда имели в анамнезе 7,88% пациентов с астенией против 0,62% пациентов без астении ($p < 0,00001$), острое нарушение мозгового кровообращения — 5,91% против 0,31% ($p < 0,0001$), злокачественные новообразования — 15,76% против 1,54% ($p < 0,000001$). Пациенты с СД2 с симптомами астении статистически значимо чаще, чем больные без астении: курили обычные сигареты (30,05 и 20,68% соответственно; $p < 0,05$), регулярно контролировали артериальное давление (65,02 и 49,07%; $p < 0,001$), регулярно принимали гипотензивные препараты (45,32 и 25,00%; $p < 0,00001$) и статины (34,48 и 15,74%; $p < 0,00001$).

Заключение. Синдром астении широко распространен среди пациентов с СД2, обращающихся за амбулаторной медицинской помощью. Возможно, наличие ассоциированной с возрастом полиморбидности, требующей длительного применения сложных стратегий лечения и постоянного контроля большого числа показателей, является одной из причин развития астении у данной категории пациентов.

Ключевые слова: астения, сахарный диабет 2 типа, факторы риска.

Для цитирования: Пронина Е.А., Шимохина Н.Ю., Петрова М.М. Особенности астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной клинической практики. Доктор.Ру. 2024;23(8):47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-47-51

Asthenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Real-Time Clinical Practice

Е.А. Pronina^{1, 2} ✉, N.Yu. Shimokhina¹, M.M. Petrova¹

¹ Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital of Urgent Medical Care named after N.S. Karpovich; Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the incidence and risk factors associated with asthenia in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in real-time clinical practice.

Design. Cross-sectional clinical study.

Materials and methods. 2373 patients were examined for symptoms of asthenia in outpatient settings; these patients were followed up by primary care physician therapeutics for chronic non-communicable diseases (CNCD). A group of DM2 patients (n = 527) was separated from this cohort.

All patients were interviewed; their medical information was collected; their systems and organs were examined; and medical records were reviewed. A diagnosis of CNCD was confirmed on the basis of results and current clinical recommendations. Asthenia and its intensity were identified using the Multidimensional Fatigue Inventory 20 (MFI-20) and Fatigue Severity Scale (FSS).

Results. The incidence of asthenia in DM2 patients was 38.52 % (n = 203) on MFI-20 and 26.76 % (n = 141) on FSS. The most common disorders on MFI-20 were: General Asthenia (20.11 %; n = 106), Physical Asthenia (16.13 %; n = 85) and Hypoactivity (13.09 %; n = 69).

Presence of symptoms of asthenia in DM2 patients was associated with elderly age (60.0 (48.0; 68.0) vs. 53.0 (45.0; 64.0) years old in patients without asthenia; $p < 0.0001$) and multimorbidity: a history of acute myocardial infarction was observed in 7.88 % of patients

✉ Пронина Елена Александровна / Pronina, E.A. — E-mail: diinny@mail.ru

with asthenia vs. 0.62 % of patients without asthenia ($p < 0.00001$), acute cerebrovascular accident — 5.91 % vs. 0.31 % ($p < 0.0001$), malignancies — 15.76 % vs. 1.54 % ($p < 0.000001$). DM2 patients with symptoms of asthenia were more often smokers vs. patients without asthenia (30.05 % and 20.68 %, respectively; $p < 0.05$), monitored their blood pressure regularly (65.02 % and 49.07 %; $p < 0.001$), took antihypertensives (45.32 % and 25.00 %; $p < 0.00001$) and statins regularly (34.48 % and 15.74 %; $p < 0.00001$).

Conclusion. Asthenia is common in DM2 patients seeking outpatient medical assistance. Age-associated multimorbidity requiring long-term sophisticated treatment strategies and constant control of a number of parameters is probably one of the causes of asthenia in this patient category.

Keywords: asthenia, type 2 diabetes mellitus, risk factors.

For citation: Pronina E.A., Shimokhina N.Yu., Petrova M.M. Asthenia in patients with type 2 diabetes mellitus in real-time clinical practice. Doctor.Ru. 2024;23(8):47–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-47-51

ВВЕДЕНИЕ

Астения — это многогранный субъективный синдром, с которым сталкиваются как практически здоровые, так и нездоровые люди и которому недостает четкого определения. На сегодняшний день в ряде исследований показаны большие различия в распространенности астении: среди населения в целом показатель варьируется от 4,9 до 67,9% [1, 2].

Астения часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) — хроническим заболеванием, широко распространенным во всем мире. Распространенность астении среди пациентов с СД2 может достигать 64% [3–5]. Астения при СД2 может быть связана с вариабельностью гликемии [6], длительностью и осложнениями сахарного диабета, повышенным ИМТ [7, 8], а также с полиморбидностью, наличием системного воспаления [9], депрессии [7], хронической боли, нарушений сна [10]. Однако целостное понимание последствий и факторов риска, связанных с развитием астении у взрослых с СД2, отсутствует [11]. В исследовании D.S. Romadon и соавт. приблизительно 33% пациентов с СД2 испытывали симптомы астении, но редко или никогда не говорили об этом медицинским работникам, а у 62% пациентов с астенией лечащие врачи коррекцию астении не проводили [4]. Представленные результаты свидетельствуют о том, что в условиях реальной клинической практики медицинские работники часто игнорируют эту проблему и что эффективные вмешательства для уменьшения симптомов астении у лиц с СД2 отсутствуют.

Цель исследования — изучить частоту встречаемости и факторы риска, ассоциированные с развитием астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в июле — августе 2023 г. на базе поликлиник города Красноярск. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В условиях амбулаторного приема проводилось одномоментное исследование на предмет наличия симптомов астении у 2373 пациентов, которые наблюдались у участковых врачей-терапевтов по поводу хронических инфекционных заболеваний (ХНИЗ): 1337 (56,34%) женщин и 1036 (43,66%) мужчин в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст — $56,3 \pm 15,0$ года). Из этих пациентов была выделена группа лиц с СД2 ($n = 527$). Возраст в группе с СД2 составил $58,0$ ($48,0$; $67,0$) года, мужчин было 43,64% (230 человек), женщин 56,36% (297 человек).

Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: возраст 18 лет и старше, наличие ХНИЗ, подписание формы добровольного информированного согласия.

Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, нежелание отвечать на вопросы анкеты, отсутствие ХНИЗ,

отказ от подписания формы информированного согласия и прием противоастенических препаратов: ноотропных средств, общетонизирующих средств и адаптогенов, антигипоксантов и антиоксидантов, анксиолитиков, витаминов группы В, Е, С, макро- и микроэлементов в комбинации, антидепрессантов, седативных средств, нейролептиков, психостимуляторов, транквилизаторов, анаболиков.

У всех пациентов проводили опрос, выполняли сбор жалоб и анамнеза, осмотр органов и систем, изучали данные амбулаторных карт. В соответствии с результатами, основываясь на современных клинических рекомендациях, подтверждали диагноз ХНИЗ.

Для выявления симптомов астении использовали субъективные инструменты: шкалу оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory 20, MFI-20) [12] и шкалу оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale, FSS) [13].

Шкала MFI-20 состоит из 20 пунктов, предназначенных для измерения усталости, и охватывает пять аспектов: общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации и пониженная активность. В каждом пункте приводится утверждение, и респондент оценивает его применимость к своему состоянию по пятибалльной системе, где 1 балл соответствует отсутствию проявления астении. Минимальное значение каждой из пяти субшкал составляет 4 балла, максимальное — 20 баллов, таким образом, общий балл может находиться в диапазоне от 20 до 100. В норме общий результат не должен быть более 20–30 баллов и сумма баллов ни по одной из субшкал не должна превышать 12. Разработчики MFI-20 протестировали эту шкалу у онкологических больных, получавших лучевую терапию, пациентов с синдромом хронической усталости, студентов-психологов, студентов-медиков, призывников и младших врачей (квалифицированных медиков первых лет карьеры) [12].

Шкала FSS включает в себя девять утверждений относительно влияния усталости на повседневную жизнь. Оценка производится по семибалльной системе, чем выше балл, тем больше степень согласия респондента с высказыванием. Если суммарное количество баллов не превышает 36, делается вывод об отсутствии симптомов астении. Шкала FSS первоначально была исследована у пациентов с двумя хроническими заболеваниями: системной красной волчанкой и рассеянным склерозом, — а также у относительно здоровых взрослых [13]. В этой работе продемонстрировано, что она хорошо коррелирует с визуальными аналоговыми показателями и позволяет обнаружить клинически прогнозируемые изменения астении с течением времени. Результаты, полученные при опросе, выявили значительную степень независимости астении от депрессивных симптомов, о которых сообщают сами пациенты, а также показали, что некоторые характеристики могут отличать астению, сопровождающую рассеянный склероз, от астении, которая сопровождает системную красную волчанку [13].

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного меди-

цинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 119 от 07.07.2023).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_1 ; Q_3), категориальные данные — как абсолютные значения и проценты. Межгрупповой анализ количественных показателей выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота встречаемости синдрома астении в группе с СД2 по шкале MFI-20 составила 38,52% ($n = 203$), в то время как по шкале FSS — 26,76% ($n = 141$). Наиболее часто встречались нарушения по субшкалам MFI-20 «Общая астения» (20,11%, $n = 106$), «Физическая астения» (16,13%, $n = 85$) и «Пониженная активность» (13,09%, $n = 69$) (рис.).

Нарушения одновременно по всем субшкалам встречались только у 11 из 203 пациентов с СД2 с симптомами астении (5,42%), что может указывать на разнообразие симптомов астении у лиц с СД2 и на различную их выраженность.

Несмотря на то что выраженность симптоматики у лиц с астенией в группе СД2 соответствовала уровню астении только по субшкале «Общая астения» MFI-20 (13,0 (10,0; 15,0),

Рис. Частота встречаемости различных аспектов астении по шкале MFI-20 среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n = 527$), %
Fig. Incidence of various aspects of asthenia in patients with type 2 diabetes mellitus, MFI-20 ($n = 527$), %

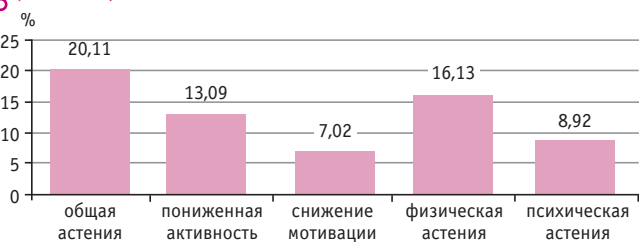


Таблица 1. Выраженность симптомов астении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по опросникам MFI-20 (с субшкалами) и FSS, баллы, Me (Q_1 ; Q_3)
Table 1. Incidence of various aspects of asthenia in patients with type 2 diabetes mellitus, MFI-20 (with sub-scales) and FSS, points, Me (Q_1 ; Q_3)

Шкалы/субшкалы		Выраженность астении
MFI-20		55,0 (44,0; 64,0)
Субшкалы	Общая астения	13,0 (10,0; 15,0)
	Пониженная активность	11,0 (9,0; 13,0)
	Снижение мотивации	10,0 (7,0; 12,0)
	Физическая астения	12,0 (10,0; 14,0)
	Психическая астения	10,0 (7,0; 12,0)
FSS		40,0 (36,0; 46,0)

сумма баллов как по шкале MFI-20 (55,0 (44,0; 64,0), так и по шкале FSS (40,0 (36,0; 46,0) значительно превышала диагностические пороговые значения (20–30 и 36 баллов по MFI-20 и FSS соответственно) (табл. 1).

Нами был проведен сравнительный анализ пациентов с СД2 с астенией и пациентов с СД2, не имевших симптомов астении. Выявлены статистически значимые различия между подгруппами по возрасту, сопутствующей патологии, а также по приверженности пациентов к выполнению рекомендаций, касающихся образа жизни и медикаментозной терапии (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2 типа с симптомами и без симптомов астении
Table 2. Comparison of type 2 diabetes mellitus patients with or without symptoms of asthenia

Сравнительные факторы	Пациенты с СД2		p
	с астенией (n = 203)	без астении (n = 324)	
Возраст, лет, Me (Q_1 ; Q_3)	60,0 (48,0; 68,0)	53,0 (45,0; 64,0)	0,000020
ИМТ, кг/м ² , Me (Q_1 ; Q_3)	28,1 (24,6; 33,2)	27,2 (23,0; 31,8)	0,022660
Мужской пол, %	42,86	44,14	0,773323
Женский пол, %	57,14	55,86	0,773323
Курение (обычные сигареты), %	30,05	20,68	0,018919
Курение (электронные сигареты), %	5,91	15,12	0,001083
Физические упражнения, %	42,36	45,06	0,543856
Ожирение, %	45,81	45,37	0,880863
Регулярное измерение АД, %	65,02	49,07	0,000261
Регулярный прием гипотензивных препаратов, %	45,32	25,00	0,000001
Регулярный прием статинов, %	34,48	15,74	0,000001
Инсулинотерапия, %	16,75	32,41	0,000072
Прием препаратов сульфонилмочевины, %	10,34	11,73	0,623989
HbA1c, %, Me (Q_1 ; Q_3)	7,0 (5,0; 7,8)	7,2 (6,5; 7,8)	0,024988
ОИМ в анамнезе, %	7,88	0,62	0,000007
ОНМК в анамнезе, %	5,91	0,31	0,000052
ЗНО в анамнезе, %	15,76	1,54	< 0,000001

Примечание. АД — артериальное давление; ЗНО — злокачественное новообразование; ИМТ — индекс массы тела; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; HbA1c — гликированный гемоглобин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Астения, обычно описываемая как сильная усталость, снижение энергии и снижение физических и умственных способностей, является распространенным синдромом различных хронических заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника, а также СД2 [14–16]. По данным нашего исследования, частота встречаемости астении у пациентов с СД2 составила 38,52% (по MFI-20).

Астения при СД2 может быть вызвана рядом факторов. К физиологическим причинам относят острую или хроническую гипогликемию или гипергликемический синдром, вариабельность гликемии и выраженность симптомов сахарного диабета [6, 16]. Хотя другими авторами взаимосвязи между симптомами астении и показателями гликемического контроля не выявлено [17]. По нашим данным, у пациентов с СД2, имевших симптомы астении, отмечался более низкий уровень HbA1c (7,0% (5,0; 7,8), чем у пациентов без астении (7,2% (6,5; 7,8); $p < 0,05$). Нужно отметить, что в целом пациенты с СД2 обеих подгрупп имели уровни глюкозы в пределах целевых значений для своего возраста.

В нашей выборке возраст пациентов с СД2 с симптомами астении составил 60,0 (48,0; 68,0) года по сравнению с 53,0 (45,0; 64,0) года у лиц без астении ($p < 0,0001$). В подгруппе с симптомами астении статистически значимо чаще встречались пациенты с такой патологией в анамнезе, как острое нарушение мозгового кровообращения (5,91% против 0,31% у лиц без астении), острый инфаркт миокарда (7,88% против 0,62%), злокачественные новообразования (15,76% против 1,54%). Это согласуется с результатами ранее проведенного исследования, в котором выявлена взаимосвязь распространенности и тяжести симптомов астении с более пожилым возрастом и полиморбидностью [18].

Хотя астения не опасна для жизни, она может существенно влиять на ее качество [10, 19]. По данным литературы, усталость может быть препятствием для физической активности, здорового питания и физического аспекта качества жизни [10]. В нашем исследовании наличие астении не оказывало отрицательного влияния на приверженность пациентов с СД2 к выполнению физических упражнений, более того, пациенты с симптомами астении статистически значимо чаще регулярно контролировали артериальное давление (65,02% против 49,07% у лиц без астении), принимали гипотензивные препараты (45,32% против 25,00%) и статины (34,48% против 15,74%). Это также соотносится с результатами, полученными нами по шкале MFI-20, согласно которым снижение мотивации встречалось реже, чем другие проявления астении. С другой стороны, в литературе имеются указания на то,

что отдельные лекарственные препараты, например статины, диуретики и бета-блокаторы, могут способствовать развитию симптомов астении [14].

Влияние инсулинотерапии на астению остается не до конца изученным. По данным некоторых авторов, применение инсулина ассоциировалось с симптомами астении у пациентов с сахарным диабетом независимо от типа диабета [20]. По наблюдениям других авторов, наличие СД2 было связано с более высоким уровнем астении независимо от статуса инсулинотерапии [21]. В нашей работе назначение инсулина ассоциировалось с более низкой частотой встречаемости астении у пациентов с СД2. Один из возможных механизмов развития астении у пациентов с СД2 заключается в том, что у таких лиц относительный дефицит инсулина может привести к использованию жиров вместо углеводов в качестве субстрата для энергии. Переключение с углеводов на жиры меняет способ получения энергии клетками, что ведет к снижению скорости ресинтеза АТФ и, таким образом, способствует возникновению усталости при диабете [22].

По нашим данным, курение обычных сигарет ассоциировалось с симптомами астении у пациентов с СД2, в то время как пациенты без астении статистически значимо чаще предпочитали электронные сигареты. В работах, опубликованных ранее, мы не нашли информации о наличии подобных взаимосвязей. В настоящее время причинно-следственные связи между факторами, ассоциированными с астенией у пациентов с СД2, до конца не определены. С одной стороны, курение наносит серьезный вред здоровью и может усугублять проявления астении, с другой — курение обычных сигарет для некоторых пациентов с СД2, возможно, является стратегией преодоления симптомов астении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости синдрома астении среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), обращавшихся за амбулаторной медицинской помощью, составила 38,52% по шкале MFI-20 и 26,76% по шкале FSS. Наиболее часто встречались нарушения по субшкалам MFI-20 «Общая астения» (20,11%), «Физическая астения» (16,13%), «Пониженная активность» (13,09%). Пожилой возраст, полиморбидность, курение обычных сигарет, регулярный контроль артериального давления, регулярный прием гипотензивных препаратов и статинов ассоциировались с наличием симптомов астении у пациентов с СД2. Возможно, наличие ассоциированной с возрастом полиморбидности, требующей длительного применения сложных стратегий лечения и постоянного контроля большого числа показателей, является одной из причин развития астении у данной категории пациентов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пронина Е.А. — обзор литературы по теме исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шимохина Н.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных; Петрова М.М. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pronina, E.A. — thematic publications reviewing, material collection, data analysis and interpretation, text of the article; Shimokhina, N.Yu. — study concept and design, data collection and analysis; Petrova, M.M. — study concept and design, data collection, scientific editing, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 119 от 07.07.2023).
All patients signed voluntarily informed consent to participate in the study. The study was approved by the Local Ethics Committee at V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Minutes No. 119 dated 07.07.2023).

Об авторах / About the authors

Пронина Елена Александровна / Pronina, E.A. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-эндокринолог эндокринологического отделения КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». eLIBRARY SPIN: 4610-3504. <https://orcid.org/0000-0002-8269-6317>. E-mail: diinny@mail.ru

Шимохина Наталья Юрьевна / Shimokhina, N.Yu. — д. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 4910-4136. <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>. E-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

Петрова Марина Михайловна / Petrova, M.M. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY SPIN: 3531-2179. <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>. E-mail: stk99@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yoon J.H., Park N.H., Kang Y.E., Ahn Y.C. et al. The demographic features of fatigue in the general population worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health.* 2023;11:1192121. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1192121
- Van't Leven M., Zielhuis G.A., van der Meer J.W., Verbeek A.L. et al. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur. J. Public Health.* 2010;20(3):251–7. DOI: 10.1093/eurpub/ckp113
- Romadlon D.S., Hasan F., Wiratama B.S., Chiu H.Y. Prevalence and risk factors of fatigue in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Nurs. Scholarsh.* 2022;54(5):546–53. DOI: 10.1111/jnu.12763
- Romadlon D.S., Huang H.C., Chen Y.C., Hu S.H. et al. Fatigue following type 2 diabetes: Psychometric testing of the Indonesian version of the multidimensional fatigue Inventory-20 and unmet fatigue-related needs. *PLoS One.* 2022;17(11):e0278165. DOI: 10.1371/journal.pone.0278165
- Bhatt P.P., Sheth M.S. Comparison of fatigue and functional status in elderly type 2 diabetes patients versus age and gender matched individuals. *Aging Med.* 2024;7(1):84–9. DOI: 10.1002/agm2.12289
- Fritsch C., Park C., Quinn L., Collins E.G. Real-time associations between glucose levels and fatigue in type 2 diabetes: sex and time effects. *Biol. Res. Nurs.* 2020;22(2):197–204. DOI: 10.1177/1099800419898002
- Esen I., Akturk Esen S., Demirci H. Fatigue and depression in elderly patients with poorly controlled diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(45):e31713. DOI: 10.1097/MD.00000000000031713
- Nguyen C., Parson H.K., Pettaway J., Ingram A. et al. Utilizing a quality of life tool to examine the presence of fatigue in subjects with diabetes mellitus. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2023;34:100328. DOI: 10.1016/j.jcte.2023.100328
- Lasselin J., Layé S., Dexpert S., Aubert A. et al. Fatigue symptoms relate to systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Brain Behav. Immun.* 2012;26(8):1211–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.03.003
- Singh R., Teel C., Sabus C., McGinnis P. et al. Fatigue in type 2 diabetes: impact on quality of life and predictors. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165652. DOI: 10.1371/journal.pone.0165652
- Kuo H.J., Huang Y.C., García A.A. An integrative review of fatigue in adults with type 2 diabetes mellitus: Implications for self-management and quality of life. *J. Clin. Nurs.* 2022;31(11–12):1409–27. Epub. 2021 Sep. 28. DOI: 10.1111/jocn.16058
- Bakalidou D., Krommydas G., Abdimioti T., Theodorou P. et al. The dimensionality of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) derived from healthy adults and patient subpopulations: a challenge for clinicians. *Cureus.* 2022;14(6):e26344. DOI: 10.7759/cureus.26344
- Wu L., Jin H. A systematic review of post-stroke fatigue measurement scale based on COSMIN guidelines. *Front Neurol.* 2024;15:1411472. DOI: 10.3389/fneur.2024.1411472
- Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):44–51. Sokolova L.P., Starykh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(4):44–51. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202212204144
- Петрова М.М., Афанасьева Д.С., Кононова А.С., Бычковская М.С. и др. Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение (Siberian Medical Review). 2024;147(3):12–20. Petrova M.M., Afanasyeva D.S., Kononova A.S., Bychkovskaya M.S. et al. The effect of senile asthenia syndrome on cardiovascular diseases (a literature review). *Siberian Medical Review.* 2024;147(3):12–20. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2024-3-12-20
- Kaur P., Chugh S.N., Singh H., Tanwar V.S. et al. Fatigue and diabetes mellitus: a prospective study. *Int. J. Adv. Med.* 2019;6(3):800–4. DOI: 10.18203/2349-3933.ijam20192242
- Beehan-Quirk C., Jarman L., Maharaj S., Simpson A. et al. Investigating the effects of fatigue on blood glucose levels — implications for diabetes. *Translational Metabolic Syndrome Research.* 2020;3:17–20. DOI: 10.1016/j.tmsr.2020.03.001
- Шимохина Н.Ю., Масленников С.С., Бычковская М.С., Демурчан М.Д. и др. Распространенность астении у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в реальной клинической практике. Забайкальский медицинский вестник. 2024;1:100–8. Shimokhina N.Yu., Maslennikov S.S., Bychkovskaya M.S., Demurchyan M.D. et al. Prevalence of asthenia in patients with chronic noncommunicable diseases in real clinical practice. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2024;1:100–8. (in Russian). DOI: 10.52485/19986173_2024_1_100
- Kusnanto K., Pradipta R.O., Arifin H., Gusmanianti G. et al. What I felt as a diabetes fatigue survivor: a phenomenology study. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2022;21(2):1753–62. DOI: 10.1007/s40200-022-01147-4
- Haliloğlu Ö., Tütüncü M., Şahin S., Korkmaz Ö.P. et al. Fatigue is related to insulin use by acting via depressive mood in patients with diabetes mellitus. *Turk. J. Endocrinol. Metab.* 2020;24:29–37. DOI: 10.25179/tjem.2019-71576
- Lasselin J., Layé S., Barreau J.B., Rivet A. et al. Fatigue and cognitive symptoms in patients with diabetes: relationship with disease phenotype and insulin treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1468–78. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.01.016
- Vasilaki M., Vlachou E., Kavga A., Govina O. et al. Fatigue among patients with type 2 diabetes mellitus: the impact of spirituality and illness perceptions. *Healthcare (Basel).* 2023;11(24):3154. DOI: 10.3390/healthcare11243154 

Поступила / Received: 04.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 28.10.2024

Фенотипы дисфункции миокарда среди лиц молодого возраста

Л.Д. Хидирова^{1, 2} ✉, О.В. Дуничева^{1, 2}, Н.П. Ильных¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Новосибирск

² ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у молодых людей с метаболическим синдромом.

Основные положения. При поиске материалов использованы базы данных РИНЦ, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library, которые позволяют осуществить быстрый и эффективный поиск систематических обзоров, проводящихся таким образом, чтобы уменьшить вероятность возникновения систематической ошибки.

Оценка риска формирования ХСН у молодых людей, особенно при метаболическом синдроме, чрезвычайно важна для принятия обоснованных решений. Для того чтобы выявлять группы с повышенным риском ХСН среди лиц молодого возраста, необходим алгоритм скрининга населения, учитывающий модифицируемые факторы риска и наследственность. В настоящее время персонализированный алгоритм оценки прогноза по развитию ХСН у молодых людей с различными факторами риска отсутствует.

Заключение. Важной задачей является разработка и стандартизация персонализированных рискометров развития ХСН для лиц молодого возраста, прежде всего с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, прогноз.

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Дуничева О.В., Ильных Н.П. Фенотипы дисфункции миокарда среди лиц молодого возраста. Доктор.Ру. 2024;23(8):52–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-52-58

Phenotypes of Myocardial Dysfunction in Young Patients

L.D. Khidirova^{1, 2} ✉, O.V. Dunischeva^{1, 2}, N.P. Ilynykh¹

¹ Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary; Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the risk of chronic cardiac failure (CCF) in young patients with metabolic syndrome.

Key points. Materials were searched in RSCI (Russian Science Citation Index), PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library, which allow for fast and efficient search for systematic reviews and prevent systemic errors.

Assessment of the risk of CCF development in young people, especially those with metabolic syndrome, is crucial for informed decision-making. In order to identify groups with a higher risk of CCF in young people, a screening algorithm is needed, which accounts for modifiable risk factors and heredity. Currently, there is no patient-specific algorithm to assess the estimated CCF development in young patients with various risk factors.

Conclusion. An important task is to develop and standardise patient-specific risk measures for CCF in the young population, primarily for those with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, prognosis.

For citation: Khidirova L.D., Dunischeva O.V., Ilynykh N.P. Phenotypes of myocardial dysfunction in young patients. Doctor.Ru. 2024;23(8):52–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-52-58

ВВЕДЕНИЕ

По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ за 20-летний период наблюдения (с 1998 по 2017 г.) увеличилась с 6,1 до 8,2% [1]. Затраты на лечение больных ХСН существенно превышают затраты на лечение пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и сопоставимы с затратами на лечение больных со злокачественными новообразованиями. Основная причина развития ХСН в РФ — артериальная гипертензия. Оценка риска формирования ХСН при артериальной гипертензии важна для персонализации медикаментозной терапии и принятия управленческих решений при создании индивидуальных лечебно-профилактических программ [1].

В общенациональном когортном исследовании, проведенном во Франции по данным 2013–2018 гг., показано, что заболеваемость ХСН имеет тенденцию к снижению среди населения в целом, но значительно увеличивается у молодых людей (в исследованный период рост составил около 0,041%, $p < 0,001$). Увеличение заболеваемости было особенно значительным среди молодых мужчин (с 0,51% до 0,59%, $p < 0,001$). У пациентов в возрасте до 35 лет наблюдалась высокая распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), включая ожирение, курение, гипертензию, дислипидемию и диабет. Частота повторных госпитализаций (по поводу ХСН и по любой причине) в течение двух лет после первого события ХСН и внутрибольничная смертность были высокими

✉ Хидирова Людмила Даудовна / Khidirova, L.D. — E-mail: h_ludmila73@mail.ru

во всех возрастных группах, что указывало на популяцию с плохим прогнозом [2].

В данном обзоре рассматриваются факторы риска диастолической дисфункции миокарда у лиц молодого возраста.

Цель обзора — оценка риска развития хронической сердечной недостаточности у молодых людей с метаболическим синдромом.

ПРОБЛЕМА ХСН У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Значимость проблемы развития ХСН обусловлена распространенностью патологии, значительными экономическими затратами (в связи с тяжелым прогрессирующим течением заболевания, многократными госпитализациями, ранней инвалидизацией, дорогостоящим кардиохирургическим и продолжительным медикаментозным лечением, комплексной программной реабилитацией), высокой смертностью. Основные причины развития ХСН: артериальная гипертензия, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, сахарный диабет. Для эффективного лечения больных ХСН, улучшения качества их жизни, снижения смертности необходимо изучать и выявлять эту патологию на максимально ранних стадиях [3].

Среди модифицируемых факторов риска ХСН выделяют гипертензию, сахарный диабет, ожирение и курение, распространенность которых неуклонно растет [4]. Министерством здравоохранения Российской Федерации и АНО «Национальные приоритеты» запущен проект, направленный на избавление от некоторых факторов риска, в частности на борьбу с курением. По данным Росстата, курение как привычка формируется в возрасте 25–29 лет. Факторами, способствующими росту его популярности у молодых людей, являются новизна электронных сигарет, вейпов, кальянов и ориентированность их вкусов на молодежь¹.

Связь между факторами риска развития ИБС у лиц молодого возраста и увеличением заболеваемости ХСН представлена в исследовании Е. Лесоеуг и соавт. [2]. Результаты этой работы свидетельствуют о необходимости лучше контролировать факторы, способствующие развитию ХСН среди молодых людей, находящихся в группе риска, что подтверждается также данными J. Tjoa и соавт., согласно которым молодые пациенты с традиционными факторами риска ИБС подвержены большему риску развития ХСН, чем пациенты старшего возраста [5]. При изучении Шведского регистра призывников А. Rosengren и соавт. обнаружили повышенную частоту формирования ХСН у лиц молодого возраста [6]. В исследовании призывников на основании данных указанного регистра констатируется постепенное увеличение риска развития ранней ХСН в зависимости от роста массы тела после поправки на возраст, год призыва, сопутствующие заболевания, образование родителей, артериальное давление, IQ, мышечную силу и физическую форму [6]. Представлена взаимосвязь между ожирением и ХСН у молодых людей, подчеркнута важность лечения ожирения и контроля этого и других факторов риска [3, 4, 6].

Нами проведено наблюдательное аналитическое когортное исследование 184 призывников 2022–2023 гг., где курение было установлено у 50,0% обследованных, низкая физическая

активность — у 60,9%, нарушение распорядка дня и правил питания — у 70,6%, недостаточная продолжительность сна — у 21,7%, наследственная отягощенность по артериальной гипертензии — у 43,5%. Среднее систолическое артериальное давление (САД) при поступлении в отделение находилось на уровне $162,0 \pm 4$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — $91,2 \pm 2$ мм рт. ст. По результатам суточного мониторирования АД среднее суточное значение САД составило 156 мм рт. ст., ДАД — 86 мм рт. ст. Артериальная гипертензия I степени выявлена у 80 (43,5%) призывников, II степени — у 56 (30,4%), III степени — у 3 (1,6%). Гипотензивную терапию получали 66 (35,9%) молодых людей, а симптоматическую терапию — 30 (16,3%). Полученные данные свидетельствуют, что обследованные нами призывники — это когорта с риском развития ХСН [7].

Таким образом, лица молодого возраста, в том числе призывники, нуждаются в применении комплексных программ по воздействию на модифицируемые факторы риска ХСН, включающих коррекцию массы тела, отказ от курения, гиполипидемическую диету и повышение физической активности.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ХСН У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Развитие ХСН поддерживается некоторыми специфическими первичными этиологическими факторами, число которых растет. Они включают метаболический стресс, преждевременную сосудистую дисфункцию и кардиотоксический ответ на различные агенты, даже в подростковом периоде. Так, артериальная гипертензия была диагностирована у 86 из 504 (17,06%) подростков, из них у 41 (47,7%) — I степени, у 45 (52,3%) — II степени. Метаболические предикторы риска развития артериальной гипертензии: наличие дислипидемии (ОШ = 1,95), гиперхолестеринемии (ОШ = 2,62), гипертриглицеридемии (ОШ = 2,21), повышенное содержание липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,87) и липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,14) [8].

Распространенность артериальной гипертензии среди молодых людей в возрасте от 18 до 39 лет оценивается в 3,7–8,6% во всем мире [9]. Один из самых высоких показателей распространенности (42,4%) зарегистрирован у индийцев возрастной группы 45–54 лет [10]. Гипертензия определена в качестве первого фактора риска ХСН в Нигерии (по результатам поперечного популяционного исследования, проведенного в г. Лагосе, гипертензией страдает 55,0% взрослого населения) [11]. В канадском исследовании из 496 пациентов с ХСН в возрасте 20–44 лет (59,3% мужчин) 15,3% до развития заболевания имели артериальную гипертензию [12].

Несмотря на большое разнообразие внутри разных групп населения, распространенность гипертензии среди мужчин во всем мире выше, чем среди женщин, и увеличивается с возрастом [12]². Механизм, ответственный за развитие ХСН при первичной гипертензии, широко изучен у взрослых и пожилых больных, но плохо описан у молодых людей. В работе S.R. Daniels отмечено, что тяжелая гипертрофия левого желудочка и его аномальная геометрия относительно распространены у молодых пациентов с эссенциальной гипертензией [13].

Представленные результаты исследований позволяют предположить повышенный риск сердечно-сосудистых

¹ Департамент здравоохранения города Севастополя. Минздрав России и АНО «Национальные приоритеты» запускают проект по борьбе с курением «Давай бросать». 23.08.2021. URL: <https://sevdz.ru/np/proekt-po-borbe-s-kurenim-davay-brosat/> (дата обращения — 22.10.2024).

² NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128–9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

заболеваний, в том числе ХСН, которые могут быть связаны, в частности, с поздней диагностикой и нерациональной фармакотерапией артериальной гипертензии.

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА РАЗВИТИЕ ХСН У МОЛОДЫХ ЛИЦ

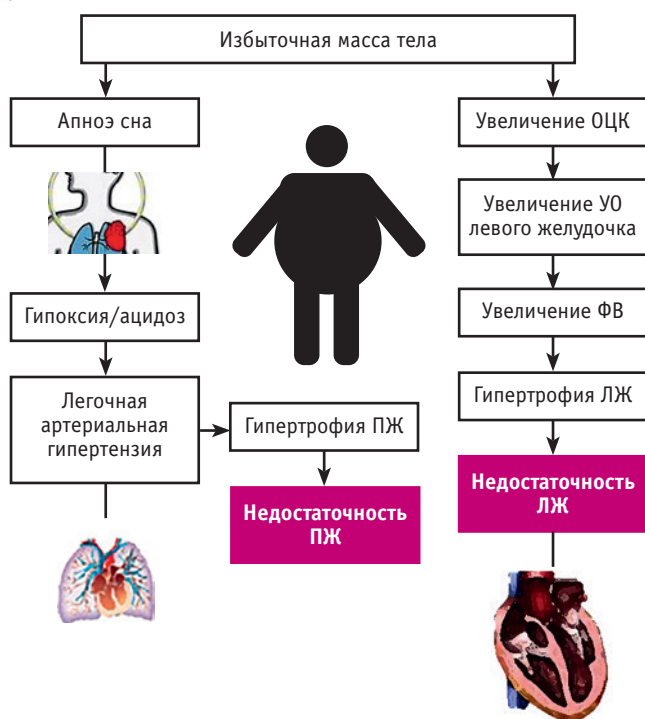
Во всем мире доля взрослых с ИМТ ≥ 30 кг/м² (ожирение) постоянно увеличивается [14]. С 1975 по 2016 г. стандартизированная по возрасту распространенность ожирения в мире выросла с 0,7% (0,4–1,2) до 5,6% (4,8–6,5) у девочек и с 0,9% (0,5–1,3) до 7,8% (6,7–9,1) у мальчиков (с различиями в зависимости от страны) [15].

В настоящее время общепризнано, что ожирение является фактором риска дисфункции миокарда [16]. Тяжелая степень ожирения предрасполагает к изменениям морфологии сердца и функции желудочков, что может привести к развитию ХСН (рис. 1). Показано, что клинические характеристики пожилых пациентов с ХСН сопоставимы с таковыми у молодых пациентов с ожирением и ХСН [16]. Получены данные, свидетельствующие о том, что независимо от возраста ИМТ ≥ 30 кг/м² удваивает риск развития ХСН [17]. Новые данные свидетельствуют о том, что эктопическое отложение жира (в печени, эпикарде) может способствовать повышению риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и ХСН [18].

Рис. 1. Развитие ХСН на фоне избыточной массы тела.

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; ОЦК — объем циркулирующей крови; ПЖ — правый желудочек; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса

Fig. 1. Obesity-associated CCF



ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В РАЗВИТИИ ХСН У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Распространенность сахарного диабета среди молодого населения (18–49 лет) в мире в 2017 г. составляла 7% [19]. В 2021 г. глобальная распространенность сахарного диабета составила 537 млн человек, а к 2045 г. ожидается, что она вырастет до 783 млн³.

По этиологической классификации сахарный диабет принципиально разделяется на два основных типа: 1 (СД1) и 2 (СД2), при этом доля СД2 составляет более 85% от общей распространенности сахарного диабета [20, 21]. Сахарный диабет и ХСН тесно связаны: пациенты с СД1 или СД2 имеют повышенный риск развития ХСН, а пациенты с ХСН подвергаются более высокому риску развития СД2 [22].

СД2 обычно наблюдается у лиц старше 40 лет, однако все чаще появляются публикации о развитии заболевания в более молодом возрасте, что может быть связано с растущим бременем детского ожирения, изменениями в рационе питания и физической активности, а также с другими, пока неизвестными факторами [23]. Ожирение является отличительным признаком СД2: до 85% больных детей на момент постановки диагноза СД2 имеют избыточный вес или страдают ожирением [24].

По данным Федерального регистра сахарного диабета, распространенность СД2 в России на 1 января 2024 г. составила 4 805 659 человек⁴. Одним из самых ранних, наиболее распространенных и серьезных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД2 является ХСН [25]. По наблюдениям европейских коллег, ХСН в 8 раз чаще встречалась у лиц моложе 54 лет с СД2, чем в контрольной группе, состоявшей из лиц соответствующего возраста и пола без СД2. Частота возникновения ХСН в основной группе составила 33 случая на 1000 и резко увеличивалась с возрастом в обеих группах⁵.

Патологическое воздействие гипергликемии на развитие ХСН не только обусловлено ее прямым эффектом, но и в значительной степени опосредовано ролью гипергликемии как составляющей синдрома инсулинорезистентности, в котором участвуют также биоценоз кишечника и система провоспалительных цитокинов с выраженным дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24] (рис. 2). Основным фактором развития СД2 — инсулинорезистентность, усиливающаяся при прогрессировании сердечной недостаточности [25]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются значительными атерогенными факторами, способствующими увеличению пролиферации клеток эндотелия. Быстро растущее число больных СД2 вскоре изменит современные представления об улучшении прогноза лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Для повышения эффективности лечения, направленного на снижение риска формирования сердечной недостаточности у больных СД2, необходимо достичь традиционной первичной цели, а именно контроля уровня глюкозы в крови. Поскольку инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия играют ключевую роль в патогенезе СД2 и тесно связаны с риском развития гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, вызываемых атеросклерозом, при лечении пациентов с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе следует

³ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org> (дата обращения – 22.10.2024).

⁴ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Регистр сахарного диабета. URL: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html> (дата обращения – 22.10.2024).

⁵ Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509

Fig. 2. Pathogenetic mechanisms of CCF development in carbohydrate metabolism disorder

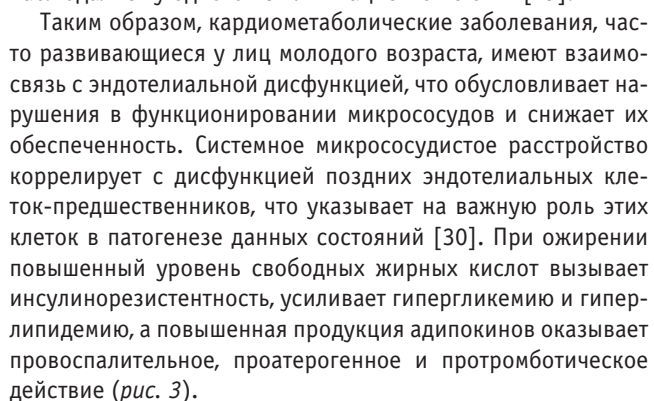


Fig. 3. Pathologic physiology of cardiometabolic disorders

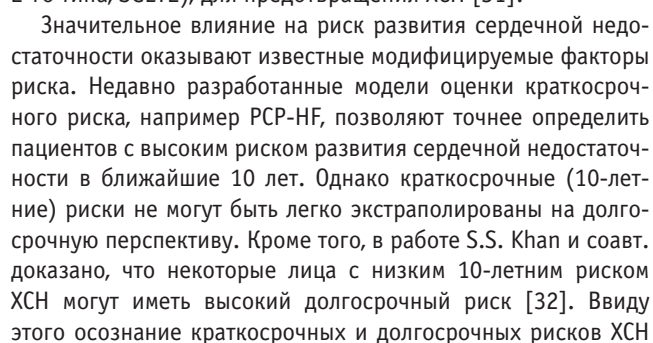


Таблица. Методы прогнозирования ХСН, применяемые в Российской Федерации
Table. Methods of CCF prediction used in the Russian Federation

Номер документа	Дата публикации	Авторы	Название
RU2269922C1	20.02.2006	Дорофеева Н.П. и соавт.	Способ прогнозирования сердечной недостаточности у больных с ИБС в постинфарктный период
RU2663640C1	07.08.2018	Молчан Н.С. и соавт.	Способ прогнозирования развития постперфузионной сердечной недостаточности при операциях прямой реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением у взрослых пациентов
RU2191544C1	27.10.2002	Ольбинская Л.И.	Способ прогнозирования осложнений и летального исхода у больных сердечной недостаточностью
RU2167607C1	27.05.2001	Алмазов В.А. и соавт.	Способ прогнозирования развития сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда
RU2386973C1	20.04.2010	Бурлова Е.С. и соавт.	Способ прогнозирования изменения функционального класса заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
RU2444981C1	20.03.2012	Колесникова Е.Б., Меньшикова Л.В.	Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности
RU2400145C1	27.09.2010	Ховаева Я.Б. и соавт.	Способ прогнозирования фатального повторного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом

особенно важно для молодых людей, чей возраст обуславливает низкий абсолютный 10-летний риск.

Надо отметить несколько ограничений исследования S.S. Khan и соавт. [32]. Во-первых, модель не позволяет дифференцировать ХСН с пониженной или сохраненной фракцией выброса и изначально определенные критерии для диагностики ХСН в разных группах несколько различаются. Вместе с тем уточнение риска для каждого подтипа ХСН может не иметь клинического значения, так как мероприятия по первичной и вторичной профилактике сосредоточены на общих предшествующих факторах риска (снижение артериального давления, применение SGLT2 для лечения сахарного диабета и т. д.) и не зависят от подтипа ХСН. Во-вторых, в модели не учитываются неблагоприятные социальные факторы. Важно учитывать социальные факторы, повышающие риск развития ХСН, чтобы общественное здравоохранение могло использовать парадигму профилактики, основанную на оценке риска, при лечении основных заболеваний.

Результаты исследования 24 838 мужчин и женщин из пяти популяционных когорт показали, что новая модель для оценки долгосрочного риска ХСН обладает высокой точностью и хорошо адаптирована. В исследование были включены лица молодого и среднего возраста (от 20 до 59 лет), ранее не страдавшие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Частота развития ХСН составила 4,0 на 1000 человеко-лет. С-индекс Харрелла — 0,82 (0,80–0,83) и 0,84 (0,82–0,85) у белых и чернокожих мужчин и 0,84 (0,82–0,85) и 0,85 (0,83–0,87) у белых и чернокожих женщин соответственно. Калибровка Хосмера — Лемешова была приемлемой, $\chi^2 < 30$ во всех подгруппах. Оценка риска развития

ХСН варьировалась в зависимости от пола и расы: например, среди 40-летних некурящих лиц с нелеченым САД 140 мм рт. ст. и ИМТ 30 кг/м² риск оценивался в 22,8% у чернокожего мужчины, 13,7% у белого мужчины, 13,0% у чернокожей женщины и 12,1% у белой женщины [33].

Представленный подход позволяет точнее оценивать риск формирования ХСН на уровне популяции и облегчает информирование о рисках на уровне каждого человека начиная с более раннего возраста. Исследование результатов новой модели для разных комбинаций факторов риска предоставляет врачам клинические данные для принятия решений на основе оценки риска развития ХСН [34].

Оценка риска развития ХСН при метаболическом синдроме у молодых лиц имеет большое значение для принятия обоснованных решений. Однако до настоящего времени не найден ни один способ для оценки риска формирования ХСН у молодых лиц, страдающих метаболическим синдромом (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка риска формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у молодых людей, особенно при метаболическом синдроме, чрезвычайно важна для принятия обоснованных решений. Чтобы выявлять группы с повышенным риском ХСН среди лиц молодого возраста, необходим алгоритм скрининга населения, учитывающий модифицируемые факторы риска и наследственность. В настоящее время персонализированный алгоритм оценки прогноза по развитию ХСН у молодых людей с различными факторами риска отсутствует.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хидирова Л.Д. — разработка концепции и дизайна обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дуничева О.В. — разработка концепции и дизайна обзора, проверка критически важного содержания; Ильиных Н.П. — сбор и обработка материала, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Khidirova, L.D. — review concept and design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication;

Dunischeva, O.V. — review concept and design, review of critically important material; Ilynykh, N.P. — material collection and processing, text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Хидирова Людмила Даудовна / Khidirova, L.D. — д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГБУЗ НСО НОККД. eLIBRARY SPIN: 7932-6544. <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>. E-mail: h_ludmila73@mail.ru
Дуничева Оксана Витальевна / Dunischeva, O.V. — к. м. н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ НСО НОККД. eLIBRARY SPIN: 7860-7838. <https://orcid.org/0000-0002-6830-1374>. E-mail: cardio-nso@mail.ru
Ильиных Наталья Павловна / Ilynykh, N.P. — ординатор 2 года обучения кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-6871-215X>. E-mail: Nataliy1998stu@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-СН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. 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
- Lecoeur E., Domeng O., Fayol A., Jannot A.S. et al. Epidemiology of heart failure in young adults: a French nationwide cohort study. *Eur. Heart J.* 2023;44(5):383–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac651
- Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., Концевая А.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. Drapkina O.M., Boytsov S.A., Omelyanovskiy V.V., Kontsevaya A.V. 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
- Basic C., Rosengren A., Dahlström U., Edner M. et al. Sex-related differences among young adults with heart failure in Sweden. *Int. J. Cardiol.* 2022;362:97–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.04.073
- Tromp J., Paniagua S.M.A., Lau E.S., Allen N.B. et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ*. 2021;372:461. DOI: 10.1136/bmj.n461
- Rosengren A., Åberg M., Robertson J., Waern M. et al. Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden. *Eur. Heart J.* 2017;38(24):1926–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw221
- Хидирова Л.Д., Хаюрина Т.Б., Демина А.С. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин призывного возраста. Доктор.Ру. 2023;22(8):29–32. Khidirova L.D., Khayurina T.B., Demina A.S. Clinical and functional status of the cardiovascular system in military aged men. *Doctor.Ru*. 2023;22(8):29–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-8-29-32
- Костюченко Ю.Р., Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Паничева Е.С. и др. Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков. Доктор.Ру. 2023;22(3):70–5. Kostyuchenko Yu.R., Potupchik T.V., Evert L.S., Panicheva E.S. et al. Social and metabolic risk factors for hypertension in adolescents. *Doctor.Ru*. 2023;22(3):70–5. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75
- Shin D., Choi J.M., Lee H.Y. Suboptimal control status of young hypertensive population. *Clin. Hypertens.* 2023;29(1):13. DOI: 10.1186/s40885-023-00237-6
- Ramakrishnan S., Zachariah G., Gupta K., Rao J.S. et al. Prevalence of hypertension among Indian adults: Results from the great India blood pressure survey. *Indian Heart J.* 2019;71(4):309–13. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.09.012
- Okubadejo N.U., Ozoh O.B., Ojo O.O., Akinkugbe A.O. et al. Prevalence of hypertension and blood pressure profile amongst urban-dwelling adults in Nigeria: a comparative analysis based on recent guideline recommendations. *Clin. Hypertens.* 2019;25:7. DOI: 10.1186/s40885-019-0112-1
- Wong C.M., Hawkins N.M., Ezekowitz J.A., Jhund P.S. et al. Heart failure in young adults is associated with high mortality: a contemporary population-level analysis. *Can. J. Cardiol.* 2017;33(11):1472–77. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.05.009
- Daniels S.R. Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents. *Blood Press. Monit.* 1999;4(3–4):165–70.
- Carbone S., Lavie C.J., Elagizi A., Arena R. et al. The impact of obesity in heart failure. *Heart Fail. Clin.* 2020;16(1):71–80. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.008
- Tromp J., MacDonald M.R., Tay W.T., Teng T.H.K. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young. *Circulation*. 2018;138(24):2763–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034720
- Резник Е.В., Ушакова Н.А., Ершов Н.С., Крупнова Е.С. и др. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):13–21. Reznik E.V., Ushakova N.A., Ershov N.S., Krupnova E.S. et al. Gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice. *Russian Medical Inquiry. Medical review*. 2023;7(1):13–21. (in Russian). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21
- Benn M., Marott S.C.W., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Obesity increases heart failure incidence and mortality: observational and Mendelian randomization studies totalling over 1 million individuals. *Cardiovasc. Res.* 2023;118(18):3576–85. DOI: 10.1093/cvr/cvab368
- Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):125–31. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):125–31. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12367
- Бичурин Д.Р., Цыбусов А.П., Черепанова О.А. Сахарный диабет как проблема регионального здравоохранения. Международный научно-исследовательский журнал. 2024;1(139). Bichurin D.R., Tsybusov A.P., Cherepanova O.A. Diabetes mellitus as a regional healthcare problem. *International Scientific Research Journal*. 2024;1(139). (in Russian). DOI: 10.23670/IRJ.2024.139.80
- Sun H., Saedi P., Karuranga S., Pinkepank M. et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin.*

- Pract. 2022;183:109119. Epub. 2021 Dec. 6. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
21. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M., Borghi C. et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/nu13114176
 22. Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):24–8. Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.D. Key principles of differential diagnosis of diabetes mellitus types in young patients. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):24–8. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-24-28
 23. Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский Совет*. 2022;16(10):57–61. Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Y. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people. *Medical Council*. 2022;16(10):57–61. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61
 24. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
 25. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):47–55. Popukhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriyaizi T.S. et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47–55. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12212
 26. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17(1):122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4
 27. Ким О.Т., Дадаева В.А., Драпкина О.М. Истоки развития ожирения. *Профилактическая медицина*. 2022;25(8):105–13. Kim O.T., Dadaeva V.A., Drapkina O.M. Origins of obesity. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(8):105–13. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed202225081105
 28. Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Аметов А.С. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):7–17. Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Ametov A.S. Evaluation of a cardiovascular risk in young men. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):7–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17
 29. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436
 30. Liang J., Li Y., Chen L., Xia W. et al. Systemic microvascular rarefaction is correlated with dysfunction of late endothelial progenitor cells in mild hypertension: a substudy of EXCAVATION-CHN1. *J. Transl. Med*. 2019;17(1):368. DOI: 10.1186/s12967-019-2108-8
 31. Хидирова Л.Д., Каравозова А.Е., Хачатурян Р.А. Влияние ингибиторов SGLT2 на эритропоэз и обмен железа у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью. *Профилактическая медицина*. 2024;27(5):103–10. Khidirova L.D., Karavozova A.E., Khachaturyan R.A. Impact of SGLT2 inhibitors on erythropoiesis and iron exchange in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(5):103–10. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed202427051103
 32. Khan S.S., Ning H., Shah S.J., Yancy C.W. et al. 10-Year risk equations for incident heart failure in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019;73(19):2388–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.057
 33. Khan S.S., Ning H., Allen N.B., Carnethon M.R. Development and validation of a long-term incident heart failure risk model. *Circ. Res*. 2022;130(2):200–9. Epub. 2021 Dec. 10. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319595
 34. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V. et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2600

Поступила / Received: 17.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 23.08.2024

Гипераммониемия и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и подходы к решению проблемы

Д.Ю. Гамаюнов^{1, 2} ✉, А.Н. Калягин^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Иркутск

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель. Рассмотреть современные взгляды на факторы риска возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), основные причины гипераммониемии, клинико-патогенетическую взаимосвязь гипераммониемии и ХСН и подходы к ведению пациентов.

Основные положения. ХСН является одной из ведущих кардиоваскулярных проблем на сегодняшний день. Распространенность ХСН варьирует от 0,3% у лиц в возрасте 20–29 лет до 70% у людей старше 90 лет. В случае прогрессирующей СН может возникнуть необходимость трансплантации сердца или долгосрочной механической поддержки кровообращения, а также паллиативной помощи, что требует значительных затрат. Доля СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка составляет около 50% всех случаев ХСН. Повышение содержания аммиака в крови обуславливает высокую вероятность развития мультиорганной дисфункции. Референсные уровни аммиака в крови человека не регламентированы окончательно международными документами. Нормальные значения в основном зависят от методики и используемых реактивов. Формирование гипераммониемии является многофакторным процессом. Основные причины заключаются в нарушении работы печени. В структуре всех причин гипераммониемии доля цирроза печени составляет около 90%, а нецирротических причин — около 10%. Описано множество механизмов нецирротической гипераммониемии. Нецирротическая гипераммониемия может быть результатом повышения давления в печеночных венах, что способно привести к повреждению гепатоцитов и повышению уровня аммиака в сыворотке крови. На сегодняшний день особый интерес у исследователей вызывает развитие гипераммониемии на фоне приема противосудорожных препаратов. Под действием аммиака усиливается экспрессия миостатина, что уменьшает рост мышечной массы, в то же время активируется протеолиз мышц. Поскольку миокард является мышечной тканью, не исключены подобные процессы в кардиомиоцитах. Доказано, что у пациентов с СН уровень аммиака выше, чем без нее. Применение L-орнитин-L-аспартата — одна из основных стратегий коррекции гипераммониемии.

Заключение. На данный момент существует необходимость дальнейшего изучения сочетания ХСН и гипераммониемии, механизмов взаимного влияния, а также факторов риска прогрессирования ХСН на фоне гипераммониемии и проблемы ведения таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия.

Для цитирования: Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н. Гипераммониемия и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и подходы к решению проблемы. Доктор.Ру. 2024;23(8):59–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-59-67

Hyperammonemia and Chronic Heart Failure: the Relationship and Approaches to Solving the Problem

D.Yu. Gamayunov^{1, 2} ✉, A.N. Kalyagin^{1, 2}

¹ Irkutsk State Medical University; Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Municipal Clinical Hospital No 1; Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To consider modern views on risk factors and progression of chronic heart failure (CHF), the main causes of hyperammonemia, the clinical and pathogenetic relationship of hyperammonemia and CHF and approaches to patient management.

Key points. CHF is one of the leading cardiovascular problems today. The prevalence of CHF varies from 0.3% in people aged 20–29 years to 70% in people over 90 years old. In the case of progressive HF, it may be necessary to have a heart transplant or long-term mechanical circulatory support, as well as palliative care, which also requires significant costs. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (accounts for about 50% of all CHF cases). An increase in the ammonia content in the blood causes a high probability of developing multiorgan dysfunction. Reference levels of ammonia levels in human blood are not definitively regulated by international documents. The normal values mainly depend on the technique and the reagents used. The formation of hyperammonemia is a multifactorial process. The main causes are liver malfunction. In the structure of all causes of hyperammonemia, the proportion of the liver cirrhosis is about 90%, and non-cirrhotic causes — about 10%. Many mechanisms of non-cirrhotic hyperammonemia have been described. Non-cirrhotic hyperammonemia may be the result of increased pressure in the hepatic veins, which can lead to damage to hepatocytes and an increase in serum ammonia levels. To date, researchers are particularly interested in the development of hyperammonemia against the background of taking anticonvulsants. Under the influence of ammonia, the expression of myostatin increases, which reduces the growth of muscle mass, at the same time, muscle proteolysis is activated. Since the myocardium is a muscle tissue, similar processes in cardiomyocytes are not excluded. It has been proven that patients with HF have higher ammonia levels than those without it. The use of L-ornithine-L-aspartate is one of the main strategies for the correction of hyperammonemia.

Conclusion. At the moment, there is a need for further study of the combination of CHF and hyperammonemia, the mechanisms of mutual influence, as well as risk factors for the progression of CHF against the background of hyperammonemia and the problem of managing such patients.

Keywords: chronic heart failure, hyperammonemia, hepatic encephalopathy.

✉ Гамаюнов Данил Юрьевич / Gamayunov, D.Yu. — E-mail: d.gamayunov@mail.ru

For citation: Gamayunov D.Yu., Kalyagin A.N. Hyperammonemia and chronic heart failure: the relationship and approaches to solving the problem. Doctor.Ru. 2024;23(8):59–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-59-67

По данным Всемирной организации здравоохранения, четыре основные группы неинфекционных заболеваний, а именно сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические, хронические респираторные заболевания и диабет, в совокупности унесли около 33,3 млн жизней в 2019 г., что на 28% больше, чем в 2000 г.¹

Одной из ведущих кардиоваскулярных проблем на сегодняшний день является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Так, в Германии СН диагностирована у 4% мужчин и женщин, в Бельгии — у 1,2% мужчин и 1,3% женщин, а в Великобритании — у 1,6% населения [1].

Застойная СН становится одной из основных причин повторных госпитализаций [2]. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, 29,2% пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и 29,9% с низкой ФВ (СНнФВ) в течение 3 месяцев госпитализируются повторно по поводу острой декомпенсации ХСН².

Когортное исследование, проведенное в Великобритании, выявило увеличение показателей госпитализации по всем причинам, в том числе из-за ХСН, на 28% за период с 1998 по 2017 г., при этом наиболее высокий прирост отмечался у женщин. Прогнозируется повторная госпитализация 20% пациентов в течение года, тогда как в течение 5 лет будут госпитализированы более 80% больных [1].

Помимо медицинской и социальной составляющей, следует обратить внимание на экономический аспект бремени СН. Так, по данным К. Воман и соавт., общие затраты на вторичную профилактику СН с 2005 по 2014 г. увеличились в 1,4 раза. При этом расходы на стационарную медицинскую помощь оказались значительно больше, чем на амбулаторную, — 84 и 16% соответственно [3].

Кроме того, в случае прогрессирующей СН может возникнуть необходимость трансплантации сердца или долгосрочной механической поддержки кровообращения, а также паллиативной помощи, что требует значительных затрат [4].

Другая проблема, которая в настоящее время приобретает все большую актуальность, — это гипераммониемия.

Как известно, аммиак не только оказывает нейротоксическое действие, но и в повышенной концентрации запускает оксидативный стресс, инициирует эндотелиальную дисфункцию, саркопению, поражение почек и апоптоз гепатоцитов, что свидетельствует о высокой вероятности развития мультиорганной дисфункции [5].

Существует множество причин, вызывающих повышение содержания аммиака в крови. Одной из самых частых является печеночная недостаточность при циррозе печени (ЦП). В данной ситуации гипераммониемия приводит к печеночной энцефалопатии, что обуславливает необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Считается, что выживаемость в течение года в подобных случаях не превышает 40% в отсутствие возможности трансплантации печени. Кроме того, показано развитие саркопении у таких пациентов [6, 7].

Однако повышение уровня аммиака может наблюдаться при иных заболеваниях печени и не всегда связано с цирро-

зом (нецирротическая гипераммониемия). Так, по некоторым данным, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) оказывает значимое влияние на уровень аммиака в капиллярной крови [8].

Гипераммониемия обнаруживалась и у больных с инфекцией COVID-19. При повышении концентрации аммиака в крови при COVID-19 чаще всего встречалась гипераммониемия средней тяжести (46%), затем легкой степени (17%), реже всего регистрировалась гипераммониемия тяжелой степени (9%). Но у пациентов, умерших во время стационарного лечения, преобладала тяжелая и среднетяжелая гипераммониемия (179,5–211 мкмоль/л против 84–160 мкмоль/л у выживших) [9].

Сообщается и о наличии нецирротической гипераммониемии приблизительно у каждого четвертого больного с заболеваниями органов дыхания [10].

Как можно заметить, спектр причин повышения уровня аммиака в крови довольно широкий, в том числе при нецирротической гипераммониемии. Однако сведений о гипераммониемии у пациентов с ХСН не так много, что объяснило необходимость проведения и написания настоящего литературного обзора.

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СОВРЕМЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

По статистическим данным, в РФ ХСН в общей популяции встречается у 7%, при этом клинически выраженные формы имеются у 4,5% населения. Распространенность ХСН варьирует от 0,3% у лиц в возрасте 20–29 лет до 70% у людей старше 90 лет³.

В мире повсеместно признана разнородность синдрома СН, в том числе тот факт, что СН может сопровождаться как сниженной, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По данным большинства исследований, СНсФВ составляет около 50% всех случаев ХСН. Кроме того, вопрос лечения ХСНсФВ на сегодняшний день остается открытым [11].

В то же время следует отметить, что достоверность измерения ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) в ряде случаев вызывает сомнения. Сообщается, что вариабельность данного показателя составляет от 8 до 21%. По данным V.L. Roger, такой диапазон указывает на то, что ЭхоКГ может быть достаточно, для того чтобы установить выраженное снижение ФВ ЛЖ (< 30%) или нормальные ее значения (> 50%). Однако для значений от 30 до 50% нет такого точного соответствия, и они, как правило, нуждаются в повторной или дополнительной оценке [11].

В связи с этим, согласно австралийским и новозеландским руководствам, категорию СН с промежуточной ФВ ЛЖ выделять не рекомендуется, поскольку такой фенотип не характеризуется какой-либо определенностью клинической картины и нет конкретных рекомендаций по ведению пациентов [12].

СНсФВ является глобальной проблемой здравоохранения из-за трудностей диагностики, ограниченных возможностей

¹ World Health Organization. World Health Statistics 2023: a visual summary. URL: <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2023-a-visual-summary/> (дата обращения — 13.10.2024).

² Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083

³ Там же.

лечения и высоких показателей заболеваемости и смертности. Предполагается, что данный фенотип становится все более распространенным ввиду увеличения продолжительности жизни населения и бремени сопутствующих заболеваний сердца и нарушений метаболизма, а именно артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронических заболеваний почек и ожирения [13].

Смертность пациентов с ХСН по-прежнему остается высокой и в последние годы достигает 50% в течение 5 лет. Данные результаты подчеркивают тот факт, что, несмотря на прогресс в лечении, выживаемость после постановки диагноза ХСН невысока, как и при некоторых распространенных видах онкологических заболеваний, и у мужчин, и у женщин [12].

В долгосрочном реестре Европейского общества кардиологов внутрибольничная смертность пациентов с СНнФВ, СН с умеренно низкой фракцией выброса и СНсФВ — 3,4, 2,1 и 2,2% соответственно [14].

A. Kimmo и соавт. проанализировали исследования, опубликованные с 1980 по 2017 г., посвященные острой СН (ОСН), в том числе 285 исследований с участием 15 млн пациентов. Общая смертность и частота незапланированных повторных госпитализаций составили 7 и 24% соответственно через 30 дней, 18 и 46% соответственно через 1 год после эпизода ОСН. По данным авторов, в последние десятилетия наблюдается снижение смертности от всех причин, вероятно, объясняющееся применением препаратов, вызывающих нейрогуморальную блокаду [15].

Однако не следует недооценивать и значимость поражения правых отделов сердца. Считается, что правожелудочковая недостаточность и трикуспидальная регургитация тесно связаны с низким качеством жизни и повышенным риском госпитализации и смерти от СН. Хотя медикаментозная терапия правожелудочковой СН ограничена, варианты лечения трикуспидальной регургитации включают хирургическое и некоторые транскатетерные вмешательства. Но данный вопрос продолжает изучаться в настоящее время [16].

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФАКТОРЫ РИСКА ПОЯВЛЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основные факторы риска развития СН выявлены в масштабном клиническом исследовании, проведенном в Китае и Великобритании. К таковым следует относить курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень физической активности, недостаточное употребление овощей и фруктов, ожирение, гипергликемию и гиперлипидемию [17].

Особый интерес представляют современные взгляды на факторы риска развития и прогрессирования ХСН, данные о которых в литературе встречаются значительно реже.

По результатам клинического исследования R.T. Yang и соавт., среди населения Китая частота СН в старшей возрастной группе, в сельской местности и среди мужчин была выше, чем в младшей возрастной группе, в городской местности и среди женщин соответственно [18].

В недавних исследованиях находит отражение фактор риска, которому ранее уделялось недостаточно внимания, — бессонница. Считается, что симптомы бессонницы широко распространены у пациентов с СН. Объяснены предполагаемые механизмы связи бессонницы и СН:

1) нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, способствующее увеличению сердечно-сосудистого риска, наряду с инсулинорезистентностью, СД и депрессией;

2) повышение активности симпатической нервной системы за счет активации гормонов, участвующих в возбуждении, таких как кортизол и норадреналин, приводящее к увеличению частоты сердечных сокращений в состоянии покоя, повышенному артериальному давлению и изменению вариабельности сердечного ритма;

3) усиление секреции провоспалительных цитокинов, вовлеченных в атерогенез, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6;

4) нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия [19].

В клиническом исследовании типа «случай — контроль» С.С. Chang и соавт. выявили связь возрастной дегенерации желтого пятна у пациентов старше 50 лет с 1,58-кратным повышением риска СН. Связь была очевидна в подгруппах и с неэкссудативной, и с экссудативной дегенерацией желтого пятна. По мнению авторов, сосуды сетчатки обладают схожими анатомическими и физиологическими свойствами с коронарными и церебральными микрососудами. Это говорит о том, что микрососудистые заболевания могут играть важную роль в развитии СН [20].

G.V.R.D. Nascimento и соавт. показали, что, как дисфункция ЛЖ способна негативно влиять на функцию почек, так и почечная недостаточность может значительно ухудшить функцию сердца. Тяжесть острого почечного повреждения (ОПП) была более выраженной, как правило, при СНнФВ. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, которое показало, что 86% пациентов с ОПП имели СН с ФВ ЛЖ < 40% [21].

По данным Н. Ge и соавт., ОПП значительно чаще возникало у пациентов с более низкими рН артериальной крови и концентрацией альбумина, более высокими уровнями креатинина и NT-proBNP [22]. Последнее, предположительно, в очередной раз доказывает связь СН и ОПП.

В исследовании A. Shahim и соавт. диастолическая дисфункция, выраженная соотношением E/e' , определена как важный прогностический маркер и единственный эхокардиографический предиктор неблагоприятного исхода [23].

В недавних экологических исследованиях отмечено неблагоприятное долгосрочное воздействие загрязнения воздуха на течение СН. Предположительно, пациенты, проживающие в Южном Китае, и пожилые больные имеют повышенный риск повторной госпитализации с СН [24].

По данным A. Shahim и соавт., гипонатриемия является независимым фактором риска смерти от всех причин у пациентов с СНсФВ [23].

Во Фрамингемском исследовании сердца частота СН была в 2 раза выше у мужчин, страдающих СД (в возрасте 45–74 лет), в то время как у женщин с СД риск был в 5 раз выше. Недавний метаанализ 47 когортных исследований показал, что относительные риски СН, связанные с СД 2 типа, составили 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,70–2,22) у женщин и 1,74 (95% ДИ: 1,55–1,95) у мужчин. СД и ожирение негативно влияют на функцию ЛЖ даже при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ [1].

Поскольку ожирение часто сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке и уровня NT-proBNP и связано с увеличением желудочков даже при отсутствии СН, диагностика СН у пациентов с ожирением особенно затруднена [25].

Некоторые сопутствующие состояния (ожирение, АГ, СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), анемия) в сочетании с пожилым возрастом приводят к хроническому

низкоинтенсивному воспалению, в результате чего развивается системная дисфункция эндотелия [1].

В исследовании А. Yazdanyar и соавт. рассматривалось влияние ЦП на исход СН. ЦП способствует нейрогормональной активации и гипердинамическому состоянию сердечно-сосудистой системы. ОПП развилось у 22,56% госпитализированных пациентов с СН, причем частота ОПП среди больных с ЦП была значительно выше, чем без него (26,49 против 22,49%; $p < 0,0001$). При сочетании ЦП и ХБП шансы развития ОПП оказались выше. Более высокая смертность среди пациентов с ЦП отмечена у лиц с систолической (3,7 против 3,2%) и систоло-диастолической СН (4,3 против 2,9%) [26].

По данным Е. Spanuth и соавт., уровень пресепсина имеет диагностическую и прогностическую значимость при ССЗ. Так, у пациентов, страдающих ХСН, уровень пресепсина составлял 198 (173–221) пг/мл [27].

В исследовании N. Jin и соавт. рассматривается роль уровня гомоцистеина в плазме крови у больных с ХСН. Этот показатель был выше у пациентов с ХСН III и IV ФК, чем при I и II ФК [28]. Возможно, уровень гомоцистеина следует рассматривать как один из лабораторных маркеров ХСН.

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ И ПРИЧИНЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

В настоящее время появляется все больше сведений о влиянии гипераммониемии на течение различных заболеваний и их прогноз. Согласно Z.P. Yao и соавт., продолжительность пребывания пациентов с тяжелой формой гипераммониемии в отделении интенсивной терапии была больше, а полиорганная недостаточность встречалась чаще, чем у людей с легкой формой и без гипераммониемии. Показатели по шкале комы Глазго у пациентов с тяжелой формой гипераммониемии выше, чем у пациентов без таковой [29].

Выделяют ряд основных механизмов образования аммиака в организме человека [30]:

- 1) неокислительное дезаминирование аминокислот (серина, треонина, гистидина) в печени;
- 2) окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях, кроме, мышечной, более выраженное в печени и почках;
- 3) дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот в печени и почках;
- 4) катаболизм биогенных аминов во всех тканях (в наибольшей степени — в нервной ткани);
- 5) гидролитическое дезаминирование в интенсивно работающих мышцах;
- 6) распад аминокислоты глутамина — основного источника энергии клеток слизистой оболочки кишечника в тонкой кишке;
- 7) распад пуриновых и пиримидиновых оснований во всех тканях;
- 8) жизнедеятельность уреазпродуцирующих микроорганизмов в желудке, толстой кишке и мочевыводящих путях.

Следует отметить, что референсные уровни аммиака в крови человека не регламентированы окончательно международными документами. Нормальные значения в основном зависят от методики определения и используемых реактивов. При этом чаще всего верхней границей нормы считается значение 60 мкмоль/л [30].

Классифицировать гипераммониемию можно по нескольким критериям (табл. 1) [30].

Ученые считают, что формирование гипераммониемии — это многофакторный процесс. Однако основные причины заключаются в нарушении работы печени. В то же время

описано множество механизмов нецирротической гипераммониемии [31].

Следует отметить, что, кроме определенных причин, существуют факторы, предрасполагающие к повышению уровня аммиака. К таковым относятся стресс, физические упражнения, психологическая усталость, табакокурение, нарушение питания, а также употребление алкоголя. Кроме того, выделяют постпрандиальную, спортивную, постстрессорную гипераммониемию, которые относят к физиологическим. К этой же группе относится гипераммониемия у беременных [30].

В структуре причин, обусловленных поражением печени, преобладает ЦП, в структуре всех причин гипераммониемии доля ЦП составляет около 90%, а нецирротических причин — около 10% [32].

Причины нецирротической гипераммониемии приведены в таблице 2 [32].

Существуют данные о случаях гипераммониемической энцефалопатии после известной процедуры снижения массы тела — хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB) [32].

Н. Zhang и L. Yang сообщают о развитии гипераммониемии у пациентов с инфекцией, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, после трансплантации органов. В исследовании рассмотрены 22 случая трансплантации почек, 11 случаев трансплантации легких, 4 случая трансплантации сердца, 1 случай трансплантации печени и 6 случаев трансплантации нескольких органов. Инфекция, вызванная *U. urealyticum*, возникла у 74,47% больных в течение 1 месяца после трансплантации, при этом основными симптомами после заражения стали психические расстройства. После начала заболевания наиболее выраженным было повышение уровня аммиака в крови, за которым следовало возрастание содержания лейкоцитов [33].

Наличие гипераммониемии после трансплантации органов также нашло отражение в работе S.C. Roberts и соавт. Как правило, увеличение уровня аммиака наблюдалось у лиц с врожденными нарушениями метаболизма в цикле мочевины или у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако гипераммониемия все чаще встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом. Выяснено, что повышение уровня аммиака наблюдалось у 3,9% реципиентов трансплантата легких и у 1,1% реципиентов трансплантата сердца [34].

Таблица 1. Классификация гипераммониемии [30]
Table 1. Hyperammonaemia classification [30]

Критерий классификации	Вид гипераммониемии
Степень тяжести	Легкая (до 100 мкмоль/л)
	Средняя (101–200 мкмоль/л)
	Тяжелая (более 200 мкмоль/л)
Этиопатогенез	Наследственная (врожденная)
	Функциональная (физиологическая)
	Приобретенная (печеночная, внепеченочная, смешанная)
Клиническая форма	Транзиторная (преходящая)
	Рецидивирующая или персистирующая
	Постоянная (стабильная, без лечения)
	Латентная

Таблица 2. Этиология нецирротической гипераммониемии [32]

Table 2. Aetiology of non-cirrhotic hyperammonaemia [32]

Механизм	Причины
Увеличение производства аммиака	Инфекционные мочевинообразующие агенты: <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella species</i> , <i>Providencia rettgeri</i> , <i>Mycobacterium genavense</i> , <i>Morganella morganii</i>
	Гематоонкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, 5-фторурацил, трансплантация костного мозга
	Трансплантация органов
	Белковая нагрузка и увеличение катаболизма: судороги, тяжелые физические упражнения, голод, травмы, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия
Снижение выделения аммиака	Портосистемные шунты
	Уретеросигмоидостомия
	Лекарственные препараты: карбамазепин, салицилаты, вальпроевая кислота, глицин, рибавирин, сульфадиазин, пириметамин
	Врожденные нарушения метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата

N. Tetaj и соавт. исследовали повышение концентрации аммиака у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Частота гипераммониемии составила 12,2%. Однофакторный анализ показал, что инвазивная искусственная вентиляция легких усиливала ее риск в 6,6 раза [35].

На сегодняшний день особый интерес у исследователей вызывает развитие гипераммониемии на фоне приема противосудорожных препаратов.

Так, в исследовании S.C. Greene и соавт. выявлены 126 смертельных случаев, связанных с однократным применением противосудорожных препаратов. Наиболее опасные противосудорожные препараты — карбамазепин, габапентин, ламотриджин, фенитоин и вальпроевая кислота. В ходе исследования авторы выяснили, что на фоне применения указанных антиконвульсантов встречались проявления угнетения центральной нервной системы (ЦНС), а также гипераммониемия, зарегистрированная при приеме вальпроевой кислоты [36].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Влияние ХСН на нарушение функции печени в клинической практике известно давно, при этом изучены основные механизмы такого воздействия. К механизмам поражения печени можно отнести пассивный венозный застой в большом круге кровообращения при правожелудочковой СН, ишемию при снижении сердечного выброса, а также артериальную гипоксемию [37].

Еще одним подтверждением негативного влияния кардиальной патологии на функцию печени является сообщение Т. Adamović и соавт. Согласно данным, представленным авторами, у ребенка со сложным врожденным пороком сердца (общий артериальный ствол III типа, прерывистая дуга аорты и недостаточность трехстворчатого клапана) и внутрипеченочной артериовенозной мальформацией развилась гипераммониемия (уровень аммиака в крови достигал 467 мкмоль/л), при этом сообщалось об отсутствии тяжелой печеночной недостаточности. Предполагается, что генез гипераммониемии был многофакторным. Имела место ограниченная способность печени к функции детоксикации

из-за врожденного портокавального шунта, ишемии печени, чрезмерного потребления белка и повышенной скорости катаболизма белка [38].

Энцефалопатия, обусловленная гипераммониемией, чаще всего обнаруживается на фоне ЦП. Однако данное состояние также может быть результатом повышения давления в печеночных венах, что способно привести к повреждению гепатоцитов и увеличению уровня аммиака в сыворотке крови. W. Craig Kemper и A. Sertich описали уникальный случай развития гипераммониемии у 43-летней женщины, поступившей в больницу со спутанным сознанием по причине выраженных застойных явлений в печени, вызванных ятрогенной аорто-правожелудочковой фистулой. У пациентки проведено чрескожное вмешательство, которое способствовало исчезновению энцефалопатии и заметному улучшению состояния [39].

Механизм воздействия гипераммониемии на миокард в целом можно объяснить на примере поперечнополосатой мускулатуры. Под действием аммиака усиливается экспрессия миостатина, что уменьшает рост мышечной массы, в то же время активируется протеолиз мышц. Следствием этих процессов становится развитие саркопении. В то же время происходит снижение возбудимости мышечных волокон в ответ на электрическую стимуляцию и сократимости мышц. Показано, что при гипераммониемии усиливаются поступление кальция и гликозилирование белков в микротрубочках мышечной ткани. Поскольку миокард является мышечной тканью, не исключены подобные процессы в кардиомиоцитах [40, 41].

Доказано, что у пациентов с СН уровень аммиака выше, чем без нее [42].

В работе А.А. Пан и соавт. исследовались значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Повышенный уровень аммиака выявлен у 79,55% пациентов с ФП, при этом среднее значение показателя составило $146 \pm 5,45$ мкг/дл [40].

В исследовании Е.Ю. Зыкиной и Ж.Г. Симоновой изучалась гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и НАЖБП на стадии стеатоза. В двух группах пациентов с ИБС на фоне стеатоза печени средний уровень аммиака был выше порогового и составлял 87 (57–127,5) и 79 (57–97) мкмоль/л соответственно (при норме < 60 мкмоль/л).

При коморбидном течении стабильной ИБС и НАЖБП на стадии стеатоза чаще выявлялась гипераммониемия легкой и средней степени, чем у больных без поражения печени, у которых уровень аммиака находился в пределах целевых значений [43].

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ

К лабораторной оценке уровня аммиака в крови существует несколько подходов. Наиболее часто используется в настоящее время фотометрический метод, основанный на микродиффузии. Для количественной оценки уровня аммиака применяется портативный экспресс-анализатор PocketChem BA PA-4140, зарегистрированный в России в 2018 г.

Однако для точности измерения необходимо соблюдать ряд условий. Так, очень важно, чтобы забор крови проводился натощак, а пациент накануне не курил. Выкуривание одной сигареты приводит к повышению уровня аммиака в крови на 10 мкмоль/л. Капля крови должна из пальца вытекать пассивно, без надавливания на палец, при этом первую каплю необходимо стереть салфеткой и не использовать для анализа. После нанесения капли крови на индикаторную полоску нужно через 180 секунд поместить последнюю в отсек прибора для измерения. Результат достигается в течение нескольких минут [30].

В ряде случаев гипераммониемия выявляется только лабораторно, без предшествующих клинических симптомов. По некоторым данным, симптомы хронической интоксикации могут появиться только при превышении нормы содержания аммиака в 2–3 раза. Однако повышение его даже на 30–50% оказывает неблагоприятное воздействие, в первую очередь на ЦНС. Симптомами такого воздействия могут быть головная боль, сонливость, утомляемость и т. д. При прогрессировании процесса возможно развитие стойкой анорексии, белково-энергетической недостаточности, что объясняется влиянием гипераммониемии на гипоталамический центр [30].

Одними из наиболее хорошо изученных проявлений гипераммониемии считаются печеночная энцефалопатия и субклиническая печеночная недостаточность. Эти состояния развиваются из-за эндотелиальной дисфункции и активации звездчатых клеток печени, что, в свою очередь, запускает фиброгенез. Сообщается о корреляции между степенью гипераммониемии и стадией печеночной энцефалопатии, которую выявляют по тесту связи чисел (ТСЧ). Следовательно, можно предположить, что печеночная энцефалопатия по ТСЧ, вероятно, косвенно свидетельствует о гипераммониемии [30].

В исследовании Е.Ю. Плотниковой и соавт. проведена оценка уровня аммиака в крови у врачей. Помимо анализа капиллярной крови на уровень аммиака, врачам было предложено пройти ТСЧ, а также заполнить субъективную шкалу оценки астении Multidimensional Fatigue Inventory 20. Авторы отметили закономерность, связанную с повышением уровня аммиака в крови при возрастании индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, впервые обнаружен повышенный уровень аммиака в крови у врачей различных специальностей, работающих ежедневно и имеющих дежурства до 2–3 раз в неделю [31].

И.Г. Бакулин и соавт. оценили взаимосвязь между концентрацией аммиака в крови и трофологическим статусом пациентов с заболеваниями органов дыхания, такими как ХОБЛ, хронический бронхит и пневмония. Среднее значение ИМТ составило $25,2 \pm 4,6$ кг/м². При этом следует отметить,

что статистически значимой корреляции между показателями трофологического статуса и концентрации аммиака у пациентов, включенных в исследование, не было ($t < 2$, $p > 0,05$) [10].

Диагностика недостаточности питания может начинаться с использования специальных опросников и шкал. Специфическим опросником для оценки степени саркопении является Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls. Важен также учет антропометрических показателей, а именно ИМТ, калиперометрии, измерения окружности голени, бедра, плеча и предплечья.

Особое внимание уделяется определению мышечной силы, которая может быть измерена посредством динамометрии. Мышечную массу можно оценить с помощью визуализирующих методик: компьютерной и магнитно-резонансной томографии, биоимпедансного анализа, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ультразвукового исследования [44].

З.М. Галеева и соавт. сообщают о превышении времени выполнения ТСЧ у 88,3% обследованных машинистов. Так, у 48% участников исследования выявлена латентная энцефалопатия, энцефалопатия 1–2-й степени — у 33%, 2-й степени — у 6%, 3-й степени — у 1% обследованных [45].

ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ

Л.Б. Лазебник и соавт. рассмотрели основные принципы лечения гипераммониемии. Считается, что физиологическая гипераммониемия не требует лечения. Патогенетическая терапия в первую очередь направлена на коррекцию заболевания, ставшего причиной гипераммониемии. Кроме того, она включает диету с ограничением животного и преобладанием растительного белка, ограничение физических нагрузок, в ряде случаев назначение кишечных невсасывающихся антибиотиков (рифаксимины α), пре- и пробиотиков [30].

С.П. Лукашик и соавт. описывают основные подходы к терапии нецирротической гипераммониемии. К ним относятся лечение при повышении внутричерепного давления (например, применение маннитола, гипотермия), ограничение продукции аммиака (лактоза, метронидазол, рифаксимин), повышение интенсивности выведения аммиака (гемодиализ, гемофильтрация), альтернативные пути метаболизма (бензоат натрия и фенилацетат натрия, L-орнитин-L-аспартат — LOLA), а также трансплантация печени [46].

В отношении лактулозы данные остаются довольно противоречивыми. Так, в работе N.S. Cutler и соавт. значительных различий между группами, получавшими и не получавшими лактулозу, не было. При раздельном анализе у пациентов с гипераммониемией в пределах 60–99 мкмоль/л, получавших лактулозу, продолжительность пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии была больше, чем у больных, не получавших лактулозу (417,8 против 208,4 часа, $p = 0,003$, и 229,2 против 104,7 часа, $p = 0,025$, соответственно) [47].

В настоящее время значительная роль отводится LOLA. Препарат представляет собой соль орнитина и аспарагиновой кислоты, что является субстратом синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [30].

LOLA активирует глутаминсинтезную реакцию не только в печени, но и в мышцах. Аспартат посредством встраивания в цикл Кребса увеличивает синтез макроэргов и снижает образование лактата, что уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера для токсических веществ. Кроме того, LOLA имеет мембраностабилизирующий эффект [30].

LOLA считается базисным препаратом, который может применяться как средство моно- или политерапии для коррекции гипераммониемии [30].

Основная цель назначения антибиотиков заключается в подавлении уреазопродуцирующей кишечной микрофлоры. Приоритетным считается невсасывающийся антибиотик рифаксимин α . Рекомендуемая ежедневная доза составляет 1200 мг/сут. Рекомендовано применение повторных курсов ежемесячно на протяжении длительного времени, а при необходимости — постоянный прием препарата [30].

Рассматривается также перитонеальный диализ. Наряду с гипотермией, застойной СН, отравлением ксенобиотиками, гипераммониемия является показанием к использованию данного метода [48].

ПЕРСПЕКТИВЫ В ОБЛАСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ

Ведение пациентов с ХСН и гипераммониемией представляет значимую проблему.

В отношении печеночной недостаточности, а соответственно, гипераммониемии печеночной этиологии и ХСН ишемического генеза некоторые данные имеются. Так, А.Г. Евдокимова и соавт. описывали лечение ХСН ишемического генеза и алкогольной болезни печени (АБП) и противоречивые эффекты липофильных β -адреноблокаторов. С одной стороны, доказана их эффективность в отношении ХСН, с другой стороны, при АБП липофильные β -адреноблокаторы могут усугубить печеночную недостаточность и ухудшить прогноз [37].

Препараты, направленные на снижение уровня аммиака, могут предотвращать и способствовать обратному развитию кардиомиопатии в результате ослабления воздействия окислительного стресса на миокард [42].

Применение LOLA по-прежнему остается актуальным. Использование LOLA в высоких дозах уменьшало высокий уровень аммиака в крови, либо вызванный хлоридом аммония или перегрузкой пищевым белком, либо являющийся следствием ЦП [32].

По данным Плотниковой Е.Ю. и А.С. Сухих, LOLA может применяться для коррекции уровня аммиака у пациентов с печеночной энцефалопатией, а также при цирротической и нецирротической гипераммониемией. При этом LOLA рекомендуется включать в терапию уже на ранних стадиях заболевания. Показано также, что при печеночной энцефалопатии LOLA улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов [32].

В исследовании А.А. Пан и соавт. оценивался эффект LOLA у пациентов с ФП и гипераммониемией. В группе участников исследования, не принимавших препарат, уровень аммиака в крови статистически значимо не изменился и составил до лечения $153,63 \pm 7,45$ мкг/дл, после — $161,53 \pm 9,55$ мкг/дл ($p = 0,103$). Наблюдались и ухудшение активного внимания и прогрессирование ментальной усталости. У пациентов, которые получали LOLA, зарегистрировано значимое снижение уровня аммиака со $158,44 \pm 8,91$ до $123,94 \pm 11,9$ мкг/дл ($p = 0,035$), отмечено благоприятное влияние на степень общей усталости, концентрацию внимания и ментальные показатели [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучая литературу, посвященную вопросам СН и гипераммониемии, можно убедиться в том, что и ХСН, и гипераммониемия имеют широкий спектр причин и факторов риска.

В настоящее время разработаны методы диагностики рассматриваемых состояний, а также некоторые прогностические модели.

Кроме того, изучены и описаны механизмы влияния кардиальной патологии на развитие печеночной недостаточности. Однако данные о влиянии гипераммониемии на миокард и прогрессирование ХСН, о ведении пациентов с сочетанием ХСН и гипераммониемии ограничены.

Таким образом, на сегодняшний день существует необходимость дальнейшего изучения сочетания ХСН и гипераммониемии, механизмов взаимного влияния, а также факторов риска прогрессирования СН на фоне гипераммониемии и проблемы ведения таких пациентов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гамаюнов Д.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, обработка литературных данных, написание текста рукописи; Калягин А.Н. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gamayunov, D.Yu. — review of publications on the topic of the article, processing of literary data, writing the text of the manuscript; Kalyagin, A.N. — writing the text of the manuscript, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования. This article was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Гамаюнов Данил Юрьевич / Gamayunov, D.Yu. — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «ИГКБ № 1». eLIBRARY.RU SPIN: 7222-6890. <http://orcid.org/0000-0001-9348-9025>. E-mail: d.gamayunov@mail.ru

Калягин Алексей Николаевич / Kalyagin, A.N. — д. м. н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России; врач-ревматолог ОГБУЗ «ИГКБ № 1». eLIBRARY.RU SPIN: 6737-0285. <http://orcid.org/0000-0002-2708-3972>. E-mail: akalagin@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(8):1342–56. DOI: 10.1002/ehfj.1858
2. Regmi M.R., Tandan N., Parajuli P., Bhattarai M. et al. Social vulnerability indices as a risk factor for heart failure readmissions. *Clin. Med. Res.* 2021;19(3):116–22. DOI: 10.3121/cmr.2021.1603
3. Boman K., Lindmark K., Stålhammar J., Olofsson M. et al. Healthcare resource utilisation and costs associated with a heart failure diagnosis: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2021;11(10):e053806. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053806
4. Crespo-Leiro M.G., Barge-Caballero E. Advanced heart failure: definition, epidemiology, and clinical course. *Heart Fail Clin.* 2021;17(4):533–45. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.06.002
5. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Белова А.А. Аммиак — новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4):24–30. Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Belova A.A. Ammonia — new therapeutic target for chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(4):24–30. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-30
6. Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. Медицинский совет. 2021;21–1:95–104. Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Medical Council.* 2021;21–1:95–104. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104
7. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N. et al. Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(1):85–100. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
8. Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Мязин Р.Г., Тарасова Л.В. и др. Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА — COVID. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;12:140–7. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Myazin R.G., Tarasova L.V. et al. Hyperammonemia as a manifestation of post-covid syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease: post-hoc analysis of the LIRA — COVID observational clinical program. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;12:140–7. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-140-147
9. Тарасова Л.В., Малявин А.Г., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В. и др. Гипераммониемия как фактор риска неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Доказательная гастроэнтерология. 2022;11(2):39–43. Tarasova L.V., Malyavin A.G., Busalaeva E.I., Tsyganova Yu.V. et al. Hyperammonemia is a risk factor for poor outcomes in patients with COVID-19. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2022;11(2):39–43. (in Russian). DOI: 10.17116/dokgastro20221102139
10. Бакулин И.Г., Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Павлова Е.Ю. и др. Заболевания органов дыхания и гипераммониемия. Доктор.Ру. 2020;19(11):32–7. Bakulin I.G., Chizhova O.Yu., Belousova L.N., Pavlova E.Yu. et al. Respiratory diseases and hyperammonemia. *Doctor.Ru.* 2020;19(11):32–7. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-32-37
11. Roger V.L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ. Res.* 2021;128(10):1421–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
12. Atherton J.J., Sindone A., De Pasquale C.G., Driscoll A. et al; NHFA CSANZ Heart Failure Guidelines Working Group. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ.* 2018;27:1123–208. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.06.1042
13. Obokata M., Sorimachi H., Harada T., Kagami K. et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and therapy of heart failure with preserved ejection fraction in Japan. *J. Card. Fail.* 2023;29(3):375–88. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.09.018
14. Metra M., Tomasoni D., Adamo M., Bayes-Genis A. et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25(6):776–91. DOI: 10.1002/ehfj.2874
15. Kimmoun A., Takagi K., Gall E., Ishihara S. et al. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23:420–31.
16. Adamo M., Chioncel O., Pagnesi M., Bayes-Genis A. et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2024;26(1):18–33. DOI: 10.1002/ehfj.3106
17. Yang R., Lv J., Yu C., Guo Y. et al; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Modification effect of ideal cardiovascular health metrics on genetic association with incident heart failure in the China Kadoorie Biobank and the UK Biobank. *BMC Medicine.* 2021;19(1):259. DOI: 10.1186/s12916-021-02122-1
18. Yang R.T., Han Y.T., Lyu J., Yu C. et al. Prevalence of heart failure and its association with smoking behavior in adults from 10 regions of China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2021;42(5):787–93. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200703-00916
19. Berger M., Solehac G., Roche F., Heinzer R. Insomnia, a new modifiable risk factor for heart failure? *Eur. Heart J.* 2021;42(40):4177–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab570
20. Chang C.C., Huang C.H., Chou Y.C., Chang J.Y. et al. Association between age-related macular degeneration and risk of heart failure: a population-based nested case-control study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(15):e020071. DOI: 10.1161/JAHA.120.020071
21. Nascimento G.V.R.D., Brito H.C.D., Lima C.E.B. Type 1 cardiorenal syndrome in decompensated heart failure patients in a low — income region in Brazil: incidence of acute kidney injury (AKIN and KDIGO Criteria), need for dialysis and mortality. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(2):385–91. DOI: 10.36660/abc.20200097
22. Ge H., Liang Y., Fang Y., Jin Y. et al. Predictors of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in emergency departments in China. *J. Int. Med. Res.* 2021;49(9):3000605211016208. DOI: 10.1177/03000605211016208
23. Shahim A., Hourqueig M., Donal E., Oger E. et al. Predictors of long-term outcome in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up from the KaRen study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4243–54. DOI: 10.1002/ehf2.13533
24. Shi Y., Zhang L., Li W., Wang Q. et al. Association between long-term exposure to ambient air pollution and clinical outcomes among patients with heart failure: findings from the China PEACE prospective heart failure study. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021;222:112517. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112517
25. Packer M. The conundrum of patients with obesity, exercise intolerance, elevated ventricular filling pressures and a measured ejection fraction in the normal range. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(2):156–62. DOI: 10.1002/ehfj.1377
26. Yazdanyar A., Maqsood M.H., Pelayo J., Sanon J. et al. Clinical outcomes in patients with heart failure with and without cirrhosis: an analysis from the national inpatient sample. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021;22(3):925–9. DOI: 10.31083/j.rcm.2203100
27. Spanuth E., Thomae R., Giannitsis E. Presepsin(sCD14-ST) in acute coronary syndromes and heart failure. In: *AACC Annual Meeting Abstracts*; 2014: B-343.
28. Jin N., Huang L., Hong J., Zhao X. et al. Elevated homocysteine levels in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26875. DOI: 10.1097/MD.00000000000026875

29. Yao Z.P., Li Y., Liu Y., Wang H.L. Relationship between the incidence of non-hepatic hyperammonemia and the prognosis of patients in the intensive care unit. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(45):7222–31. DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7222
30. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;3:97–118. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O. et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults” (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;3:97–118. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118
31. Плотникова Е.Ю., Воросова О.А., Баранова Е.Н., Карягина М.С. и др. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. *Русский медицинский журнал.* 2021;4:49–52. Plotnikova E.Ju., Vorosova O.A., Baranova E.N., Karjagina M.S. et al. Night shift work and hyperammonemia in doctors. *Russian Medical Journal.* 2021;4:49–52. (in Russian)
32. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет.* 2018;14:34–42. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Different types of hyperammonemia in clinical practice. *Medical Council.* 2018;14:34–42. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-34-42
33. Zhang H., Yang L. Ureaplasma urealyticum infection following organ transplantation: a case report and narrative review. *Ren. Fail.* 2024;46(2):2395466. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2395466
34. Roberts S.C., Malik W., Ison M.G. Hyperammonemia syndrome in immunosuppressed individuals. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2022;35(3):262–8. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000828
35. Tetaj N., Stazi G.V., Marini M.C., Garotto G. et al; on behalf of ICU COVID-Study Group. Epidemiology, clinical presentation and treatment of non-hepatic hyperammonemia in ICU COVID-19 patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2592. DOI: 10.3390/jcm11092592
36. Greene S.C., Wyatt K., Cates A.L., Weiss S. Anticonvulsant fatalities reported to the American Association of Poison Control Centers 2000–2019. *Seizure.* 2023;106:1–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.01.010
37. Евдокимова А.Г., Жуколенко Л.В., Евдокимов В.В., Томова А.В. и др. Особенности терапии больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;6:70–9. Evdokimova A.G., Zhukolenko L.V., Evdokimov V.V., Tomova A.V. et al. Features of the treatment of patients with chronic heart failure in combination with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;6:70–9. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-70-79
38. Adamovic T., Jouvet P., Vobecky S., Garel L. et al. Hyperammonemia and neonatal cardiac failure. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(5):554–7.
39. Craig Kemper W., Sertich A. Hepatic encephalopathy due to aorto-right ventricular fistula responsive to percutaneous repair: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2023;7(5):ytad169. DOI: 10.1093/ehjcr/ytad169
40. Пан А.А., Зайкова-Хелимска И.В., Алексеенко С.А. Клиническое значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024;92:85–92. Pan A.A., Zaikova-Khelimskaia I.V., Alekseenko S.A. Clinical significance and possibilities for correction of hyperammonemia in patients with atrial fibrillation. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2024;92:85–92. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92
41. Welch N., Singh S.S., Kumar A., Dhruba S.R. et al. Integrated multiomics analysis identifies molecular landscape perturbations during hyperammonemia in skeletal muscle and myotubes. *J. Biol. Chem.* 2021;297(3):101023. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101023
42. Bing O.H.L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314(5):1049–52. DOI: 10.1152/ajpheart.00003.2018
43. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;216(8):57–65. Zykina E.J., Simonova Zh.G. Hyperammonemia in patients with stable angina pectoris and nonalcoholic fatty liver disease at the steatosis stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;216(8):57–65. (in Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-57-65
44. Островская А.С., Маевская М.В. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет.* 2023;18:35–42. Ostrovskaya A.S., Maevskaya M.V. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases. *Medical Council.* 2023;18:35–42. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-374
45. Галеева З.М., Галиуллин О.Ф., Езюкова Е.Г., Тухбатуллина Р.Г. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений. *Медицинский алфавит.* 2019;4(38):23–6. Galeeva Z.M., Galiullin O.F., Yeziukova E.G., Tuxhatullina R.G. Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations. *Medical Alphabet.* 2019;4(38):23–6. (in Russian). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-23-26
46. Лукашик С.П., Карпов И.А., Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В. Нецирротическая гипераммониемическая энцефалопатия в клинической практике (обзор литературы). *Клиническая инфектология и паразитология.* 2024;13(1):44–58. Lukashik S.P., Karpov I.A., Danilov D.E., Litvinchuk D.V. Non-cirrhotic hyperammonemic encephalopathy in clinical practice (literature review). *Clinical Infectology and Parasitology.* 2024;13(1):44–58. DOI: 10.34883/PI.2024.13.1.033
47. Cutler N.S., Sadowski B.W., MacGregor D.A. Use of lactulose to treat hyperammonemia in ICU patients without chronic liver disease or significant hepatocellular injury. *J. Intens. Care Med.* 2022;37(5):698–706. DOI: 10.1177/08850666211023004
48. Pratsinis A., Devuyt O., Leroux J.C. Peritoneal dialysis beyond kidney failure? *J. Control Release.* 2018;282:3–12. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.01.017

Поступила / Received: 03.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 11.11.2024

Диагностика и лечение диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии

Г.В. Семикова, Ю.Ш. Халимов ✉, А.В. Лискер, Е.А. Полякова, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать современные данные по факторам риска, клинической картине, диагностике диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии (ДКВН), а также выделить основные направления ее профилактики и лечения.

Основные положения. ДКВН (автономная кардиоваскулярная нейропатия) — форма диабетической автономной нейропатии, при которой вследствие повреждения симпатических и/или парасимпатических волокон нарушается регуляция сердечной деятельности и тонуса сосудов. Несмотря на существенное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, ДКВН нередко остается нераспознанной, что приводит к развитию нарушений сердечного ритма, расстройствам сосудистого тонуса и увеличивает риск смерти от всех причин. Среди всех форм диабетической нейропатии именно ДКВН ассоциируется с наибольшей летальностью. Риск ДКВН возрастает на 6% в год при сахарном диабете (СД) 1 типа и на 2% в год при СД 2 типа. Основным фактором патогенеза является хроническая гипергликемия, приводящая к оксидативному стрессу и накоплению конечных продуктов гликирования, которые повреждают сначала парасимпатическое, а затем и симпатическое звено вегетативной нервной системы. Повреждение автономной регуляции при ДКВН всегда характеризуется стойкими и, как правило, устойчивыми к лекарственной терапии нарушениями. Стойкая тахикардия в сочетании с безболевым ишемией миокарда значительно увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда и его осложнений. Диагностика ДКВН в настоящее время основана преимущественно на функциональных пробах, способных выявить лишь уже далеко зашедший процесс; чувствительные и специфичные методы обследования, позволяющие оценить начальные проявления ДКВН, только разрабатываются. Препараты, которые обладали бы доказанной эффективностью в отношении ДКВН, также не зарегистрированы, однако достижение целевых значений гликемии способно значительно замедлить ее прогрессирование. Современные препараты, обладающие нейропротективными свойствами, также могут оказывать положительный эффект при начальных проявлениях ДКВН.

Заключение. Раннее выявление и предотвращение ДКВН — важные клинические задачи. В настоящее время ключевым фактором предотвращения развития и прогрессирования ДКВН является поддержание нормогликемии. Изучение влияния новых классов препаратов на течение ДКВН продолжается; полученные данные позволяют предположить возможность некоторого профилактического потенциала в отношении ДКВН у современных сахароснижающих препаратов с нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: диабетическая автономная нейропатия, кардиоваскулярная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия миокарда.

Для цитирования: Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Лискер А.В., Полякова Е.А., Волкова А.Р. Диагностика и лечение диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии. Доктор.Ру. 2024;23(8):68–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-68-74

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Diagnosis and Treatment

G.V. Semikova, Yu.Sh. Khalimov ✉, A.V. Lisker, E.A. Polyakova, A.R. Volkova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To systematize modern data on risk factors, clinical picture, diagnostics of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), and to highlight the main directions of its prevention and treatment.

Key points. CAN (autonomic cardiovascular neuropathy) is a form of diabetic autonomic neuropathy in which, due to damage to sympathetic and/or parasympathetic fibers, the regulation of cardiac activity and vascular tone is impaired. Despite a significant increase in the risk of cardiovascular disease, CAN often remains unrecognized, which leads to the development of heart rhythm disturbances, vascular tone disorders and increases the risk of death from all causes. Among all forms of diabetic neuropathy, it is CAN that is associated with the highest mortality. The risk of CAN increases by 6% per year in type 1 diabetes mellitus (DM) and by 2% per year in type 2 DM. The main factor of pathogenesis is chronic hyperglycemia, leading to oxidative stress and accumulation of advanced glycation end products, which damage first the parasympathetic and then the sympathetic link of the autonomic nervous system. Damage to autonomic regulation in CAN is always characterized by persistent and, as a rule, drug-resistant disorders. Persistent tachycardia in combination with painless myocardial ischemia significantly increases the risk of death from myocardial infarction and its complications. Diagnostics of CAN is currently based mainly on functional tests that can only detect an advanced process; sensitive and specific examination methods that allow assessing the initial manifestations of CAN are only being developed. Drugs that would have proven efficacy in relation to CAN are also not registered at present, but achieving target glycemia values can significantly slow down its progression. Modern drugs with neuroprotective properties can also have a positive effect on the initial manifestations of CAN.

Conclusion. Early detection and prevention of CAN are important clinical tasks. Currently, the key factor in preventing the development and progression of CAN is maintaining normal glycemia. The study of the effect of new classes of drugs on the course of CAN is ongoing; the data obtained suggest the possibility of some preventive potential for CAN in modern hypoglycemic drugs with a neuroprotective effect.

Keywords: diabetic autonomic neuropathy, cardiovascular neuropathy, heart rate variability, orthostatic hypotension, silent myocardial ischemia.

For citation: Semikova G.V., Khalimov Yu.Sh., Lisker A.V., Polyakova E.A., Volkova A.R. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and treatment. Doctor.Ru. 2024;23(8):68–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-68-74

✉ Халимов Юрий Шавкатович / Khalimov, Yu.Sh. — E-mail: yushkha@gmail.com

Диабетическая кардиоваскулярная вегетативная нейропатия (ДКВН, автономная кардиоваскулярная нейропатия) — форма диабетической автономной нейропатии, при которой вследствие повреждения симпатических и/или парасимпатических волокон нарушается регуляция сердечной деятельности и тонуса сосудов вплоть до полной ее утраты (вегетативная денервация сердца и сосудов). Согласно данным A. Bissinger, частота ДКВН варьирует от 17 до 90% при сахарном диабете (СД) 1 типа и от 27,5 до 73% при СД 2 типа [1]. Немаловажен тот факт, что различные проявления ДКВН могут встречаться и у детей [2].

Развитие ДКВН является предиктором неблагоприятного исхода даже при отсутствии у пациентов каких-либо иных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. При этом в результате длительных наблюдений установлено, что среди всех форм диабетической нейропатии именно ДКВН ассоциируется с наибольшей летальностью. В широко известном многоцентровом исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ($n = 8135$, средний возраст участников — 63 года) наличие ДКВН увеличивало как общую, так и сердечно-сосудистую смертность.

Развитие ДКВН непосредственно связано с заболеваниями сосудов сердца и головного мозга, она усиливает риск ишемической болезни сердца (особенно безболевого ишемии миокарда) и острых нарушений мозгового кровообращения [4]. Тем не менее в течение длительного времени не существовало единых критериев ДКВН, а подходы к ее лечению только разрабатываются.

Цель данного обзора — систематизировать современные данные по факторам риска, клинической картине, диагностике ДКВН, а также выделить основные направления ее профилактики и лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Среди факторов риска ДКВН выделяют модифицируемые (неудовлетворительный контроль гликемии, ожирение, курение) и немодифицируемые (генетическая предрасположенность, возраст, длительность СД). Риск развития ДКВН ежегодно повышается на 6% при СД 1 типа и на 2% при СД 2 типа [5–7].

Гипергликемия — основной фактор риска появления и прогрессирования ДКВН при всех типах СД. Гипергликемия приводит к увеличению производства активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования. Окислительный стресс способствует окислению белков, липидов и нуклеиновых кислот, что влечет за собой повреждение компонентов нервных волокон.

В работе D. Ziegler и соавт., посвященной ДКВН у пациентов с СД 2 типа, была выявлена связь уровня супероксид-аниона с вариабельностью сердечного ритма (ВСР), функцией сенсорных волокон и смертностью [8]. Существуют данные, что повышение уровней интерлейкина 18, показателя межклеточной адгезии ICAM-1 и растворимого Е-селектина у лиц с СД 2 типа ассоциировано с нарушениями кардиоваскулярных рефлексов и снижением ВСР [9]. Необходимо отметить, что ранние проявления этого процесса описаны уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

У пациентов с СД 2 типа факторами риска ДКВН являются возраст, ожирение и курение¹. Гиперинсулинемия и дисли-

пидемия также усугубляют течение ДКВН: в частности, инсулин повышает активность хеморецепторов в сонных артериях и способствует фиксации натрия в сосудистой стенке, что усиливает ее чувствительность к катехоламинам.

Поражение вегетативной нервной системы (ВНС) при гипергликемии характеризуется определенной стадийностью: сначала возникают нарушения парасимпатической, а затем и симпатической регуляции вплоть до полной вегетативной денервации сердца. На наличие дизрегуляции симпатического и парасимпатического звеньев указывает изменение ВСР — разница в длительности между двумя последовательными сердечными циклами, выявляемая при разовой съемке электрокардиограммы (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ. Повреждение автономной регуляции при ДКВН всегда сопровождается стойкими и, как правило, устойчивыми к лекарственной терапии нарушениями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

ДКВН имеет доклиническую стадию, когда можно выявить лишь некоторые изменения в функциональных пробах и показателях ВСР по ЭКГ, и более позднюю стадию клинических проявлений. Клинические проявления ДКВН могут быть условно разделены на нарушения сосудистого тонуса, сердечного ритма, афферентной иннервации, а также некоторые другие патологические процессы.

Нарушения тонуса сосудистой стенки (артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия)

Артериальная гипертензия при ДКВН имеет ряд клинических особенностей. В норме во время сна у людей более выражены вагусные влияния, проявляющиеся в некотором снижении артериального давления (АД) (в норме — около 10%). У пациентов с ДКВН и повреждением парасимпатической иннервации происходит утрата нормального циркадианного ритма, и подобное снижение АД не происходит (non-dipping). У лиц с выраженным доминированием эффектов симпатической нервной системы может развиваться специфический фенотип артериальной гипертензии, при котором ночные показатели АД превышают дневные (reverse-dipping). Как правило, у таких пациентов быстрее развивается гипертрофия левого желудочка и выше риск сердечно-сосудистых событий. Установлено, что при СД 2 типа non-dipping увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 2 раза, а reverse-dipping — в 8 раз по сравнению со среднепопуляционным [10, 11]. У пациентов с ДКВН быстрее развиваются необратимые структурные изменения сердца и сосудов.

Ортостатическая гипотензия клинически проявляется рядом симптомов, возникающих при вертикализации пациента: головокружением, слабостью, болями в затылочной области и нарушениями сознания, что повышает риск падений и травматизации. Ортостатическая гипотензия появляется на поздних стадиях ДКВН, когда к поражению парасимпатического отдела ВНС присоединяется поражение и симпатического звена. Это приводит к утрате реакции гладкомышечного компонента сосудистой стенки на вертикализацию (в норме возникает физиологический

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. М.; 2023. 233 с.

вазоспазм), и большая часть циркулирующей крови под действием гравитации депонируется в венах нижних конечностей с закономерным снижением венозного возврата, обеднением кровотока верхней половины туловища и головного мозга. Ригидный сердечный ритм и нарушение регуляции сосудистого тонуса внутренних органов с дополнительным депонированием в них крови усугубляют течение ортостатической гипотензии.

Диагноз данного состояния устанавливается, если при вертикализации пациента из положения лежа систолическое АД снижается на ≥ 20 мм рт. ст. (у пациентов с артериальной гипертензией — на ≥ 30 мм рт. ст.), а диастолическое АД — на ≥ 10 мм рт. ст. Ортостатическая гипотензия встречается и при других поражениях ВНС, на фоне приема нитратов, у пациентов старческого возраста, однако ее выявление у пациента с СД в молодом и среднем в возрасте в большинстве случаев указывает на тяжело протекающую ДКВН [12]².

Подбор антиангинальной терапии и коррекция сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием СД и ишемической болезни сердца должны проводиться с учетом возможности развития ортостатической гипотензии. Назначение нитратов и нитратоподобных соединений, а также нерационально подобранная диуретическая терапии способны значительно усилить проявления данного расстройства.

Нарушения сердечного ритма (снижение вариабельности сердечного ритма, тахикардия покоя, склонность к аритмиям)

Снижение ВСП становится первым признаком утраты физиологического баланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием ВНС на сердечно-сосудистую систему. ВСП — это расчетный показатель, основанный на анализе колебаний интервала RR последовательных сердечных сокращений (*рис.*). Таким образом, ВСП является маркером вегетативной иннервации сердца.

Один из наиболее простых способов оценить ВСП при однократной съемке ЭКГ — определить разницу между интервалами RR при спокойном дыхании (наличие дыхательной аритмии). В норме на вдохе длительность интервалов RR уменьшается, а частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается; на выдохе длительность интервалов RR увеличивается, а ЧСС снижается, что отражает физиологическую ВСП. У пациента с СД и ДКВН признаки дыхательной аритмии становятся менее заметны или исчезают, а длитель-

ность интервалов RR остается стабильной вне зависимости от фазы дыхательного цикла. Таким образом, ВСП у пациента оказывается сниженной, поскольку интервалы RR практически идентичны друг другу ($RR_1 = RR_2 = \dots = RR_6$).

Клиническое значение уменьшения ВСП заключается в том, что вне зависимости от положения тела, состояния сна или бодрствования, степени физической активности ЧСС пациентов остается стабильной, что создает предпосылки для развития ортостатической гипотензии. Снижение ВСП можно считать относительно специфическим проявлением ДКВН. В связи с этим уменьшение ВСП, выявленное у пациента с СД при выполнении суточного мониторирования ЭКГ, является одним из критериев постановки диагноза ДКВН [13].

Тахикардия покоя нередко становится первым клиническим признаком развивающейся ДКВН в связи с недостатком парасимпатического влияния на сердце и преобладающей симпатoadренальной активации синусового узла. Стойкая тахикардия покоя сопровождается снижением ВСП: в частности, не уменьшается ЧСС в ночное время. Постепенно по мере поражения и симпатического звена ВНС выраженность тахикардии покоя несколько снижается.

В исследовании ADVANCE ($n = 11\,140$) у пациентов с СД 2 типа увеличение ЧСС покоя на 10 ударов в минуту также было ассоциировано с риском сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине (относительный риск — 1,15) [14].

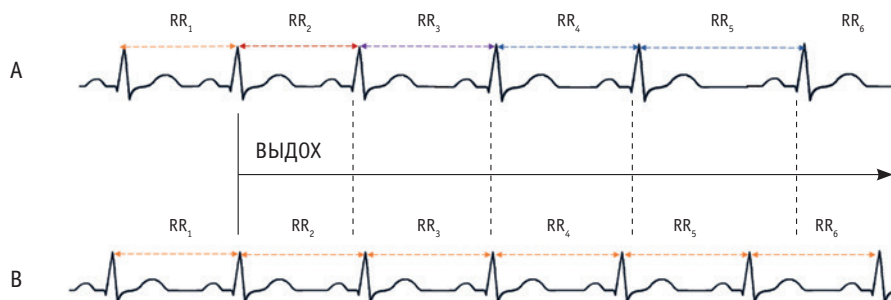
Стойкая тахикардия способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, что особенно выражено в области проксимальных ветвей коронарных артерий и бифуркации сонных артерий, поскольку именно данные регионы кровеносного русла подвержены наиболее высокоамплитудным колебаниям тока крови с последующим повреждением эндотелия. Стойкая тахикардия в сочетании с безболевым ишемией миокарда значительно увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда и его осложнений.

Аритмии у пациентов с СД являются частой причиной смерти. Как синусовый узел, так и атриовентрикулярное соединение содержат симпатические и парасимпатические волокна. Поскольку парасимпатическое звено ВНС поражается раньше, преобладающее влияние симпатического звена создает предпосылки для развития синусовых, атриовентрикулярных и желудочковых тахикардий, в том числе их фатальных форм.

На фоне утраты воздействия блуждающего нерва и симпатoadренальной активации может развиваться фибрилляция

Рис. Вариабельность сердечного ритма (схема). А — норма; В — при сахарном диабете и диабетической кардиоваскулярной нейропатии. *Иллюстрация авторов*

Fig. Heart rate variability (diagram). А — normal; В — in diabetes mellitus and diabetic cardiovascular neuropathy. *Illustration by the authors*



² Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

предсердий (ФП). Согласно исследованию A. Bissinger, частота пароксизмов ФП у пациентов с ДКВН значительно выше, чем у пациентов без ДКВН, — 47 и 22 эпизода в год соответственно. В этом же исследовании установлено, что ДКВН ассоциирована с большей длительностью и дисперсией зубца Р, что отражает электрическую нестабильность миокарда предсердий [15].

К признакам, указывающим на высокую вероятность желудочковых нарушений ритма, можно отнести удлинение интервала QT, связь которого с ДКВН подтверждена в исследовании EURODIAB IDDM [16, 17].

Нарушения афферентной иннервации (безболевая ишемия миокарда)

Ишемическая болезнь сердца у пациентов с ДКВН чаще всего протекает по типу безболевого ишемии миокарда; нередко даже полная окклюзия ветвей коронарных артерий не вызывает никаких субъективных симптомов. Отсутствие болевого синдрома при эпизодах ишемии связывают с потерей чувствительности опиоидных рецепторов к аденозину — одному из медиаторов кардиальной боли [18].

Пациенты с ДКВН при развитии инфаркта миокарда могут предъявлять жалобы на одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение, гипотонию, тошноту или рвоту. Безболевая ишемия миокарда повышает риск смерти в 3 раза, поскольку отсутствие болевых ощущений и неспецифическая клиническая картина снижают обращаемость пациентов за медицинской помощью [19].

Согласно данным Р. Kempler, суточное мониторирование ЭКГ выявило признаки безболевого ишемии миокарда у 64,7% пациентов с СД и ДКВН, а без нее — лишь у 4,1% [20].

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Согласно современным рекомендациям, пациенты с СД 2 типа должны обследоваться на ДКВН сразу при постановке диагноза и далее 1 раз в год, а больные СД 1 типа — спустя 5 лет после начала заболевания и далее 1 раз в год³.

Диагностика ДКВН в клинической практике основывается на изучении симптомов поражения ВНС и выполнении функциональных проб, направленных на определение кардиоваскулярных рефлексов. ВСП и вариабельность АД могут исследоваться как в функциональных пробах, так и при непрерывном мониторировании ЭКГ и АД.

Симптомы поражения ВНС. Вегетативные симптомы — достаточно неспецифичный признак, однако результаты усовершенствованного опросника Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) в 2017 году были подтверждены стандартными критериями ДКВН [21]. Опросник COMPASS 31 содержит шесть блоков вопросов, связанных с определенными формами вегетативной дисфункции: ортостатической, вазомоторной, секреторной, желудочно-кишечной, мочевого пузыря, зрачковой. Диагноз ДКВН обоснован лишь в том случае, если исключены другие причины, способные привести к повреждению ВНС — алкоголь, заболевания почек и печени, специфические заболевания нервной системы и др.

Кардиоваскулярные рефлексы (функциональные пробы). Методика выполнения проб и интерпретации кардиоваскулярных рефлексов разработана и подробно описана D.J. Ewing в 1988 году; далее ряд методик был изменен

и адаптирован под условия реальной клинической практики. Преимуществами подобного подхода являются простота, возможность выполнения в большинстве клинических ситуаций и небольшое количество оборудования. Предлагаемые пациенту тесты имитируют распространенные бытовые нагрузки и могут выполняться даже при наличии функциональных ограничений со стороны сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем; рекомендуемые методы и их трактовка представлены в *таблице*.

Стандартная проба с активным ортостазом нередко заменяется тилт-тестом. При тесте с активным ортостазом происходит неизбежное сокращение крупных мышц нижних конечностей, что уменьшает депонирование крови и приводит к некоторому искажению результатов. Другой модификацией традиционных кардиореспираторных проб можно назвать выполнение их с помощью кардиоинтервалографии — метода, оценивающего длительность интервала R–R.

Исследование кардиоваскулярных рефлексов позволяет определить стадию ДКВН в соответствии с количеством отклонений: одна положительная проба указывает на вероятность ДКВН или ее ранние проявления, две подтверждают диагноз ДКВН, наличие подтвержденной ортостатической гипотензии указывает на тяжелую ДКВН. Прогрессирование ДКВН ассоциировано с ухудшением прогноза [22].

Дополнительные методы исследования в настоящее время применяются редко в связи с необходимостью использования специального оборудования, обучения медицинского персонала; кроме того, чувствительность и специфичность некоторых обследований на настоящее время недостаточны для их внедрения в клиническую практику.

Исследование барорефлекторной чувствительности (артериальный, кардиопульмональный рефлекс) позволяет оценить влияние ВНС на сердечный ритм, сократимость и периферическое сопротивление сосудов. Микронейрография — инвазивная методика регистрации постганглионарного симпатического нейронного потенциала периферических нервов мышц и кожи. Инвазивность и отсутствие сопоставления с традиционными кардиоваскулярными пробами ограничивают применение данного метода.

Инфракрасная пупиллометрия основана на оценке размера зрачка, который в покое контролируется симпатическим отделом, а зрачковый рефлекс в большей степени обеспечивается за счет парасимпатической иннервации. Данные о сопоставлении результатов пупиллометрии и кардиоваскулярных проб немногочисленны.

Тесты на исследование функции потовых желез, изучение электрохимической проводимости кожи, конфокальная микроскопия роговицы могут предоставить данные об особенностях функционирования ВНС, однако не указывают на состояние сердечно-сосудистой системы и развитие ДКВН. [23–25].

Сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-MIBG) была предложена в качестве визуализирующего метода диагностики нарушений автономной иннервации сердца. Для диагностики ДКВН данный метод является высокочувствительным; визуализация симпатической активности в сердце может применяться и при других состояниях, кроме ДКВН (сердечной недостаточности, трансплантации сердца, ишемической болезни сердца, токсических повреждениях миокарда и др.). Клиническое использование ¹²³I-MIBG для визуализации сердца и других органов уже

³ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

Таблица. Функциональные тесты, используемые в диагностике диабетической кардиоваскулярной нейропатии (ДКВН)⁴

Table. Functional tests used in the diagnosis of diabetic cardiovascular neuropathy⁴

Тест	Описание	ДКВН	Норма
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое	Исключить физическую нагрузку, курение, алкоголь, кофе, прием пищи, препараты, влияющие на ЧСС	Более 100 ударов в минуту (нарушена парасимпатическая иннервация)	60–90 ударов в минуту
Вариабельность ЧСС	Мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ); ЧСС измеряется в покое, лежа, при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных движений в минуту). Оценивается разница между минимальной и максимальной ЧСС*	Разница ЧСС менее 10 ударов (нарушена парасимпатическая иннервация)	Разница ЧСС более 15 ударов
Ортостатическая проба: реакция ЧСС	Во время продолжительного мониторирования ЭКГ интервалы R–R измеряются через 15 и 30 ударов сердца после вставания	Отношение 30 : 15 менее 1,0 (нарушена парасимпатическая иннервация)	Отношение 30 : 15 более 1,03. Рефлекторную тахикардию сменяет брадикардия
Проба Вальсальвы	При мониторировании ЭКГ пациент в течение 15 секунд дует в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт. ст. Самый длинный интервал R–R после нагрузки делят на самый короткий R–R во время нагрузки (коэффициент Вальсальвы)	Коэффициент Вальсальвы равен или менее 1,20 (нарушена парасимпатическая и симпатическая иннервация)	Коэффициент Вальсальвы более 1,20
Ортостатическая проба: реакция систолического артериального давления (АД)	Систолическое АД измеряется в положении лежа, а затем спустя 2 минуты после вставания	Снижение систолического АД более 30 мм рт. ст. (нарушена симпатическая иннервация)	Снижение систолического АД менее 10 мм рт. ст.
Проба с динамометром	Пациент сжимает ручной динамометр до максимального значения, затем на 30% от максимума и удерживает на этом уровне в течение 5 минут. Оценивается прирост диастолического АД по сравнению с исходным в ответ на изометрическую нагрузку (на противоположной руке)	Прирост диастолического АД менее 10 мм рт. ст. (нарушена симпатическая иннервация)	Прирост диастолического АД более 16 мм рт. ст.

* Результаты тестов зависят от возраста пациентов, так как с возрастом вариабельность ЧСС снижается. Нормальное соотношение интервалов R–R на вдохе к R–R на выдохе — более 1,17 для лиц 20–24 лет. С возрастом этот показатель снижается: 25–29 лет — 1,15; 30–34 года — 1,13; 35–39 лет — 1,12; 40–44 года — 1,10; 45–49 лет — 1,08; 50–54 года — 1,07; 55–59 лет — 1,06; 60–64 года — 1,04; 65–69 лет — 1,03; 70–75 лет — 1,02.

* Test results depend on the patient age due to age-related reduction in heart rate variability. Normal ratio of inspiratory/expiratory R–R intervals — over 1.17 for individuals aged 20–24 years old. This value reduces with age: 25–29 years — 1.15; 30–34 years — 1.13; 35–39 years — 1.12; 40–44 years — 1.10; 45–49 years — 1.08; 50–54 years — 1.07; 55–59 years — 1.06; 60–64 years — 1.04; 65–69 years — 1.03; 70–75 years — 1.02.

одобрено в некоторых странах. Но этот метод имеет достаточно высокую стоимость, и его клиническое применение все еще ограничено [26].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ

В основе профилактики ДКВН лежит контроль гликемии и сердечно-сосудистых факторов риска. Ранний и тщательный контроль гликемии позволяет отсрочить развитие ДКВН, он рекомендован всем пациентам с СД. Больным СД 2 типа,

помимо достижения оптимального гликемического контроля, показана модификация образа жизни⁵. На настоящий момент патогенетическое лечение ДКВН не разработано; ряд лекарственных препаратов используется для контроля симптомов (в частности, ритмурежающая терапия). Тем не менее удовлетворительный контроль гликемии сдерживает прогрессирование ДКВН.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что уменьшение массы тела, инсулинорезистентности, достижение целевого АД и нормализация гликемии снижают веро-

⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом...

⁵ Там же.

ятность хронических осложнений СД, к которым относится и ДКВН. Существуют данные, что снижение массы тела связано с усилением парасимпатической активности и даже улучшением показателей кардиоваскулярных рефлексов [27].

В ряде метаанализов оценено влияние физической активности на параметры ЧСС и ВСР у пациентов с СД. [28] Результаты большинства исследований говорят о значительном улучшении показателей ВСР и снижении ЧСС по сравнению с исходными значениями или параметрами контрольной группы. Однако интерпретировать эти данные нужно с осторожностью, поскольку среди участников исследований было лишь небольшое количество пациентов с ДКВН.

Влияние сахароснижающих препаратов на течение ДКВН. Поддержание целевых значений гликемии является главным условием борьбы с ДКВН, а некоторые сахароснижающие препараты потенциально могут воздействовать на компоненты ВНС.

Представители класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ2) обладают способностью уменьшать степень симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему как напрямую (через влияние на метаболизм катехоламинов), так и за счет изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [29]. Дапаглифлозин может ингибировать экспрессию тирозингидроксилазы и норадреналина в почках и сердце [30], эмпаглифлозин предотвращает симпатoadреналовую активацию и тахикардию в ответ на снижение объема циркулирующей крови [31]. Нельзя исключить, что некоторый гипотензивный эффект ИНГЛТ-2 связан в том числе и с уменьшением выраженности симпатoadреналовой активации у пациентов с метаболическим синдромом и СД.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) в большей степени влияют на парасимпатическую активность. При изучении воздействия аГПП-1 было

установлено, что назначение представителей этого класса крысам с СД уменьшает выраженность демиелинизации, апоптоза шванновских клеток и повышает порог болевой чувствительности [32]. В настоящее время активно изучается нейропротективный эффект аГПП-1; вероятно, в дальнейшем будут получены данные и относительно их влияния на течение ДКВН.

Метаболические препараты не продемонстрировали эффективности в лечении уже имеющейся ДКВН, но назначение терапии оказывает некоторый положительный метаболический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКВН является серьезным осложнением СД, значительно повышающим риск сердечно-сосудистой смерти из-за усиления процессов атерогенеза, симпатoadреналовой активации, повышения метаболических потребностей миокарда в связи с развитием тахикардии и артериальной гипертензии. Как правило, диагностика ДКВН осуществляется с помощью исследования кардиоваскулярных рефлексов, однако у многих пациентов диагноз устанавливается на стадии клинических проявлений, когда назначенная терапия уже малоэффективна.

Тем не менее совершенствование методов диагностики, вероятно, поможет выявлять ДКВН на ранних стадиях, а знание патофизиологических механизмов развития ДКВН в будущем приведет к расчету индивидуального риска ДКВН и позволит принять профилактические меры у пациентов высокого риска. В настоящее время ключевым фактором предотвращения развития и прогрессирования ДКВН является поддержание нормогликемии. Изучение влияния новых классов препаратов на течение ДКВН продолжается; полученные данные позволяют предположить возможность некоторого профилактического потенциала в отношении ДКВН у современных сахароснижающих препаратов с нейропротективным эффектом.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Семикова Г.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Халимов Ю.Ш. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Лискер А.В., Полякова Е.А., Волкова А.Р. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Semikova, G.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Khalimov, Yu.Sh. — checking of critical content, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication; Lisker, A.V., Polyakova, E.A., Volkova, A.R. — review of publications on the topic of the article, checking of critical content.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
This article was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Халимов Юрий Шавкатович / Khalimov, Yu.Sh. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>. E-mail: yushkha@gmail.com

Семикова Галина Владимировна / Semikova, G.V. — к. м. н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4534-0974. <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>. E-mail: Semikovagv@yandex.ru

Лискер Анна Владимировна / Lisker, A.V. — к. м. н., заведующая эндокринологическим отделением клиники научно-клинического центра эндокринологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3688-1505. <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>. E-mail: a.lisker@mail.ru

Полякова Екатерина Анатольевна / Polyakova, E.A. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3880-4457. <https://orcid.org/0000-0002-3231-6152>. E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Волкова Анна Ральфовна / Volkova, A.R. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>. E-mail: volkovaa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: why should cardiologists care about that? *J. Diabetes Res.* 2017;2017:5374176. DOI: 10.1155/2017/5374176
2. Varley B.J., Gow M.L., Cho Y.H., Benitez-Aguirre P. et al. Higher frequency of cardiovascular autonomic neuropathy in youth with type 2 compared to type 1 diabetes: Role of cardiometabolic risk factors. *Pediatr. Diabetes.* 2022;23(7):1073–9. DOI: 10.1111/pedi.13393
3. Chowdhury M., Nevitt S., Eleftheriadou A., Kanagala P. et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2021;9(2):e002480. DOI: 10.1136/bmjdc-2021-002480
4. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., Fonseca V. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1578–84. DOI: 10.2337/dc10-0125
5. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434–41. DOI: 10.2337/dc09-1294
6. Elafros M.A., Callaghan B.C. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2023;29(5):1401–17. DOI: 10.1212/CON.0000000000001291
7. Bonora E., Trombetta M., Dauriz M., Travia D. et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(1):e001549. DOI: 10.1136/bmjdc-2020-001549
8. Ziegler D., Buchholz S., Sohr C., Travia D. et al. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2015;52:65–72.
9. Wegeberg A.L., Okdahl T., Fløyet T., Brock C. Circulating inflammatory markers are inversely associated with heart rate variability measures in type 1 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3590389. DOI: 10.1155/2020/3590389
10. Chiriacò M., Sacchetta L., Forotti G., Leonetti S. et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure patterns in diabetes: a 21-year longitudinal study. *Diabetes Obes. Metab.* 2022;24(11):2127–37. DOI: 10.1111/dom.14798
11. Akintunde A.A., Olamoyegun M.A., Akinlade M.O., Yusuf O.A. et al. Abnormal blood pressure dipping pattern: frequency, determinants, and correlates in diabetes mellitus patients in the Cardiovascular Health Risk Assessment in Diabetes Mellitus (CHiD) study. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2023;23(1):689–97. DOI: 10.1007/s40200-023-01337-8
12. Juraschek S.P., Hu J.R., Cluett J.L., Ishak A.M. et al. Orthostatic hypotension, hypertension treatment, and cardiovascular disease: an individual participant meta-analysis [published correction appears in *JAMA.* 2023;330(19):1915. DOI: 10.1001/jama.2023.23332]. *JAMA.* 2023;330(15):1459–71. DOI: 10.1001/jama.2023.18497
13. Rocha E.A., Mehta N., Távora-Mehta M.Z.P., Roncari C.F. et al. Dysautonomia: a forgotten condition — part 1. *Disautonomia: uma condição esquecida — parte 1.* *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(4):814–35. DOI: 10.36660/abc.20200420
14. Hillis G.S., Woodward M., Rodgers A., Chow C.K. et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(5):1283–90. DOI: 10.1007/s00125-012-2471-y
15. Bissinger A., Grycewicz T., Grabowicz W., Lubinski A. The effect of diabetic autonomic neuropathy on P-wave duration, dispersion and atrial fibrillation. *Arch. Med. Sci.* 2011;7(5):806–12. DOI: 10.5114/aoms.2011.25555
16. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., Stevens L.K. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002;19(11):900–9. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
17. Svane J., Pedersen-Bjergaard U., Tfelt-Hansen J. Diabetes and the risk of sudden cardiac death. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020;22(10):112. DOI: 10.1007/s11886-020-01366-2
18. Ng M.Y., Zhou W., Vardhanabhuti V., Lee C.H. et al. Cardiac magnetic resonance for asymptomatic patients with type 2 diabetes and cardiovascular high risk (CATCH): a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):42. DOI: 10.1186/s12933-020-01019-2
19. Rokicka D., Bożek A., Wróbel M., Nowowiejska-Wiewióra A. et al. Identification of silent myocardial ischemia in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(3):1420. DOI: 10.3390/ijerph19031420
20. Kempler P. Review: autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003;3(2):84–90. DOI: 10.1177/14746514030030020
21. Greco C., Di Gennaro F., D'Amato C., Morganti R. et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet. Med.* 2017;34(6):834–8. DOI: 10.1111/dme.13310
22. Duque A., Mediano M.F.F., De Lorenzo A., Rodrigues L.F. Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J. Diabetes.* 2021;12(6):855–67. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.855
23. Røikjer J., Mørch C.D., Ejskjaer N. Diabetic peripheral neuropathy: diagnosis and treatment. *Curr. Drug Saf.* 2021;16(1):2–16. DOI: 10.2174/1574886315666200731173113
24. Malik R.A. Corneal confocal microscopy for the assessment of diabetic neuropathy and beyond in Brazil. *Microscopia confocal da córnea para a avaliação de neuropatia diabética no Brasil.* *Arq. Neuropsiquiatr.* 2022;80(8):767–9. DOI: 10.1055/s-0042-1756169
25. Verdugo R.J., Matamala J.M., Inui K., Kakigi R. et al. Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: report from an IFCN expert group. *Clin. Neurophysiol.* 2022;136:13–38. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.002
26. Gargiulo P., Acampa W., Asile G., Abbate V. et al. 123I-MIBG imaging in heart failure: impact of comorbidities on cardiac sympathetic innervation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2023;50(3):813–24. DOI: 10.1007/s00259-022-05941-3
27. Williams S., Raheim S.A., Khan M.I., Rubab U. et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin. Ther.* 2022;44(10):1394–416. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002
28. Picard M., Tauveron I., Magdasy S., Benichou T. et al. Effect of exercise training on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251863. DOI: 10.1371/journal.pone.0251863
29. Sardu C., Massimo Massetti M., Rambaldi P., Gatta G. et al. SGLT2-inhibitors reduce the cardiac autonomic neuropathy dysfunction and vaso-vagal syncope recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus: the SCAN study. *Metabolism.* 2022;137:155243. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155243
30. Oka K., Masuda T., Ohara K., Miura M. et al. Fluid homeostatic action of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: the DAPA-BODY Trial. *Front. Med. (Lausanne).* 2023;10:1287066. DOI: 10.3389/fmed.2023.1287066
31. Heusser K., Tank J., Diedrich A., Fischer A. et al. Randomized trial comparing SGLT2 inhibition and hydrochlorothiazide on sympathetic traffic in type 2 diabetes. *Kidney Int. Rep.* 2023;8(11):2254–64. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.036
32. García-Casares N., González-González G., de la Cruz-Cosme C., Garzón-Maldonado F.J. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(4):655–72. DOI: 10.1007/s11154-023-09807-3

Поступила / Received: 05.11.2024

Принята к публикации / Accepted: 27.11.2024

Диабетический кетоацидоз на фоне применения препарата группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентки с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Аметов^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{1,2}, Э.Н. Венгерова¹, У.П. Лямцева¹✉, А.В. Бедина³

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

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

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Продемонстрировать на клиническом примере осложнение применения сахароснижающего препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) в виде развития диабетического кетоацидоза у пациентки молодого возраста с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на фоне резко ограниченного количества углеводов в рационе.

Основные положения. Диабетический кетоацидоз — острое жизнеугрожающее осложнение сахарного диабета, характеризующееся комплексом симптомов — гипергликемией, кетонемией, метаболическим ацидозом. Он развивается в ситуациях, когда метаболическая потребность в инсулине значительно превышает его уровень в организме. После введения в широкую клиническую практику препаратов группы иНГЛТ2 появилось понятие эугликемического диабетического кетоацидоза, одним из триггеров которого является резкое ограничение углеводов в рационе на фоне применения глифлозинов.

Заключение. Препараты группы иНГЛТ-2 в настоящее время — одни из ключевых в управлении сахарным диабетом 2 типа, тем не менее в условиях резкого дефицита углеводов в рационе они могут спровоцировать развитие диабетического кетоацидоза. Именно поэтому для предотвращения развития острых осложнений все пациенты должны быть осведомлены о правилах безопасного применения препаратов данной группы в рамках терапевтического обучения.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, острые осложнения сахарного диабета, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, гипергликемия, гиперкетонемия, метаболический ацидоз, низкоуглеводная диета.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Венгерова Э.Н., Лямцева У.П., Бедина А.В. Диабетический кетоацидоз на фоне применения препарата группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентки с сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2024;23(8):75–79. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-75-79

Diabetic Ketoacidosis against the Background of Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor Use in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

A.S. Ametov^{1,2}, E.Yu. Pashkova^{1,2}, E.N. Vengerova¹, U.P. Lyamtseva¹✉, A.V. Bedina³

¹ Botkin Hospital; Moscow, Russian Federation

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the outcome of type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT-2) inhibitor use in a young patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus against the background of a limited amount of carbohydrates in the diet by developing of diabetic ketoacidosis (DKA).

Key points. DKA is an acute life-threatening complication of diabetes mellitus, characterized by a complex of symptoms — hyperglycemia, hyperketonemia, metabolic acidosis. It develops in situations where the metabolic need for insulin significantly exceeds its level in the body. After the introduction of SGLT-2 inhibitors into wide clinical practice, the concept of euglycemic diabetic ketoacidosis appeared, one of the triggers of which is a sharp restriction of carbohydrates in the diet against the background of the use of gliflozines.

Conclusion. SGLT-2 inhibitors are currently one of the key ones in the management of type 2 diabetes mellitus, nevertheless, in conditions of a sharp shortage of carbohydrates in the diet, they can provoke the development of diabetic ketoacidosis. For this reason, all patients receiving drugs of this group should be aware of the possible risks and trained in methods of preventing the development of complications of diabetes.

Keywords: diabetic ketoacidosis, complications of diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, hyperglycemia, hyperketonemia, metabolic acidosis, low-carbohydrate diet.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Vengerova E.N., Lyamtseva U.P., Bedina A.V. Diabetic ketoacidosis against the background of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor use in a patient with type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2024;23(8):75–79. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-75-79

✉ Лямцева Ульяна Петровна / Lyamtseva, U.P. — E-mail: uilyamtseva@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — острое жизнеугрожающее осложнение сахарного диабета, характеризующееся комплексом симптомов — гипергликемией, кетонемией, кетонурией, метаболическим ацидозом. ДКА развивается в ситуации, когда метаболическая потребность в инсулине значительно превышает его уровень в организме. Риск данного состояния увеличивается при злоупотреблении алкоголем, голодании (например, при подготовке к диагностическим исследованиям или оперативным вмешательствам) или соблюдении низкоуглеводной диеты.

Кроме того, триггером для развития ДКА могут послужить различные экзогенные (стресс, острые инфекционные процессы, острые состояния, беременность, пропуск инъекции инсулина) и эндогенные (возрастающая потребность в инсулине) факторы, а также применение некоторых лекарственных препаратов, в том числе ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [1].

У здорового человека почки ежедневно фильтруют более 150 г глюкозы, которая путем реабсорбции в проксимальных канальцах почек поступает обратно в кровоток. В начальной части проксимальных почечных канальцев реабсорбция подвергается примерно 90% циркулирующей глюкозы с помощью НГЛТ-2, оставшиеся 10% глюкозы реабсорбируются с помощью НГЛТ 1 типа в конечной части проксимальных почечных канальцев [2, 3]. Процесс реабсорбции протекает против градиента концентрации и не зависит от уровня инсулина в крови. Блокада НГЛТ-2 препаратами группы глифлозинов является одним из методов лечения сахарного диабета 2 типа, поскольку таким образом достигаются высокий уровень глюкозурии и снижение гликемии.

иНГЛТ-2 (глифлозины) — группа современных сахароснижающих препаратов, широко используемых в эндокринологической клинической практике в настоящее время. Помимо сахароснижающего, они обладают плеiotропными кардио- и нефропротективными эффектами за счет многих механизмов: усиления натрийуреза, блокады натрий-водородного котранспортера, умеренного гипотензивного эффекта, снижения массы тела, преимущественно благодаря уменьшению количества висцерального жира [4–6].

ДКА — острое осложнение сахарного диабета любого типа, чаще сахарного диабета 1 типа. Диагноз ДКА характеризуется триадой: гипергликемия (выше 14 ммоль/л), кетонемия и метаболический ацидоз с высокой анионной разницей. При сахарном диабете 1 типа ведущим звеном в патогенезе является абсолютная недостаточность инсулина, что сопровождается высокой гипергликемией и энергетическим голодом клеток.

Вследствие энергетического дефицита активно секретируются контринсулярные гормоны, активируется липолиз, высвобождаемые жирные кислоты используются для производства глюкозы. В процессе глюконеогенеза образуются β-гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон (кетоновые тела), которые смещают рН в кислую сторону и после истощения резервов бикарбонатной буферной системы приводят к метаболическому ацидозу. Происходит также потеря калия из-за протонной перегрузки мембранных белков. Высокий уровень глюкозы крови способствует развитию глюкозурии и, соответственно, осмотическому диурезу. Нарастают дегидратация, ацидоз и электролитные нарушения.

ДКА при сахарном диабете 2 типа развивается со схожей патоморфологией, причиной чаще является не абсолютная, а относительная инсулиновая недостаточность.

Механизм развития ДКА на фоне приема иНГЛТ-2 в общих чертах схож с таковым при сахарном диабете 1 типа, хотя, помимо дефицита инсулина, важную роль в данной ситуации играет и глюкозодефицит. Тяжелый тканевой дефицит глюкозы обусловлен, с одной стороны, глюкозурией, а с другой — недостаточным поступлением углеводов с пищей. Глюкозодефицит сопровождается неконтролируемым гликогенолизом и глюконеогенезом, в том числе из свободных жирных кислот, что сопровождается избыточным накоплением кетонных тел при почти нормальных показателях глюкозы крови.

В современной литературе подобное состояние называется эугликемическим диабетическим кетоацидозом (ЭДКА). Триггером ЭДКА чаще всего становится ограничение количества углеводов в рационе на фоне приема иНГЛТ-2 [7].

Кроме уровня гликемии, выделяют и другие различия патогенеза ЭДКА и ДКА — вследствие энергетического голода и низкой концентрации глюкозы крови сильно увеличивается соотношение глюкагон/инсулин [8, 9], что способствует кетогенезу. Отмечают, что применение иНГЛТ-2 непосредственно повышает уровень глюкагона, а также приводит к отрицательному балансу жидкости и натрия, что усугубляет гиповолемическое состояние, вызывая повышение уровней кортизола и адреналина, усиление инсулинорезистентности, кетогенеза и липолиза [10].

Таким образом, эффекты иНГЛТ-2 могут быть напрямую связаны с развитием ДКА у ряда пациентов ввиду их вторичного кетогенного действия через усиление распада жирных кислот в условиях низкоуглеводной диеты, а также на фоне других провоцирующих декомпенсацию факторов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 36 лет, 24.03.2024 г. по экстренным показаниям бригадой СМП доставлена в приемное отделение ГБУЗ ММНЦ Боткинская больница ДЗМ с входящим диагнозом острого панкреатита. Из анамнеза известно, что около года назад у нее был установлен сахарный диабет 2 типа, в дебюте заболевания врач-эндокринолог в частной клинике назначил лечение дапаглифлозином, а также рекомендовал соблюдение диеты и умеренную физическую нагрузку.

На момент постановки диагноза пациентка лечение не начала, однако за месяц до госпитализации с целью снижения массы тела стала интенсивно заниматься спортом, резко ограничила в рационе углеводы и самостоятельно инициировала прием дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в день. На фоне такого режима жизни отметила редукцию массы тела на 13 кг. Однако за несколько дней до госпитализации появились и начали нарастать жалобы на общую слабость, боль по всей поверхности живота, выраженную тошноту и однократную рвоту.

При дообследовании в условиях приемного отделения выявлены:

- метаболический ацидоз (снижение pH до 7,142);
- кетонурия (уровень кетонных тел в моче при измерении тест-полосками составил более 8 ммоль/л);
- гипергликемия (гликемия при поступлении — 13 ммоль/л);
- в общем анализе крови — лейкоцитоз 13×10^9 л, в биохимическом анализе крови активность аланинаминотрансферазы — 39,1 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы — 29,81 ЕД/л, уровень мочевины — 9,19 ммоль/л, креатинина — 96,2 мкмоль/л.

При проведении ультразвукового исследования брюшной полости и в малом тазу свободной жидкости не было, диагностированы выраженный метеоризм, гастростаз (на видимых

участках стенки тонкого и толстого кишечника не изменены, перистальтика сохранена), диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы. При рентгенографии органов брюшной полости свободный газ и жидкость не выявлены.

По данным электрокардиографии, признаки перегрузки левого желудочка.

Для определения дальнейшей тактики лечения пациентка переведена в диагностическое отделение, где с целью коррекции электролитных нарушений инициирована регидратационная терапия раствором 0,9% натрия хлорида внутривенно капельно. В условиях диагностического отделения 25.03.2024 г. пациентка была проконсультирована врачом-эндокринологом: на основании жалоб, данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных исследований диагностирован ДКА средней тяжести вследствие приема препарата из группы ИНГЛТ-2 на фоне резкого ограничения количества углеводов в рационе.

Ввиду описанного механизма развития ДКА для ликвидации электролитных нарушений, восстановления депо глюкозы и устранения недостаточности инсулина пациентке назначена внутривенная инфузия 5% раствора декстрозы в сочетании с инсулинотерапией через инфузомат с последующим переходом на базис-болюсный режим.

В связи с длительной выраженной декомпенсацией углеводного обмена (содержание гликированного гемоглобина — 12,3%, кетоацидоз средней тяжести) 26.03.2024 г.

пациентка переведена в специализированное эндокринологическое отделение с целью дальнейшей коррекции электролитных нарушений, подбора адекватной сахароснижающей терапии и оценки выраженности поздних осложнений сахарного диабета.

С учетом данных анамнеза (ожирение 1-й степени, индекс массы тела (ИМТ) — 31,6 кг/м²), массивного абдоминального ожирения в дебюте заболевания, длительного латентного течения болезни выставлен окончательный диагноз: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

В эндокринологическом отделении ежедневно контролировалось кислотно-щелочное состояние (табл. 1), проводилась коррекция электролитных нарушений внутривенным введением 5% раствора декстрозы и раствора калия хлорида.

Несмотря на сохраненную собственную секрецию инсулина поджелудочной железой (уровень С-пептида — 5,16 нг/мл), попытка инициировать пероральную сахароснижающую терапию препаратами группы производных сульфонилмочевины и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 не возымела должного успеха (табл. 2), что с высокой вероятностью обусловлено длительной декомпенсацией углеводного обмена и наличием выраженной инсулинорезистентности на фоне ожирения и перенесенного кетоацидоза.

Таким образом, в отделении была подобрана комбинированная сахароснижающая терапия базальным инсулином гларгин 100 ЕД/мл по 26 ЕД подкожно в бедро на ночь

Таблица 1. Динамика кислотно-щелочного состояния, ммоль/л
Table 1. Dynamics of acid-base balance, mmol/L

Показатель	Референсные значения	25.03.2024 — 02:34	25.03.2024 — 18:30	27.03.2024	30.03.2024
K ⁺ (концентрация ионов калия в крови)	3,4–4,5	3,5	3,0	2,3	2,0
Na ⁺ (концентрация ионов натрия в крови)	135–146	137	135	141	140
Концентрация глюкозы	3,9–5,8	14,2	23,5	13,9	8,9
Концентрация лактата	0,5–1,6	1,3	1,2	1,8	1,8
pH (кислотно-основное состояние крови)	7,350–7,450	7,131	7,246	7,350	7,432
Осмолярность (осмоляльность)	280,0–300,0	288,6	293,6	295,0	288,7
BE (избыток оснований)	–3–2,5	–23,1	–15,3	–6,6	7,3
cHCO ₃ (концентрация бикарбоната ацидоза/алкалоза)	22,0–28,0	9,4	13,1	19,1	30,0

Таблица 2. Дневник гликемии 28.03.2024 г.
Table 2. Dynamics of glycemia 28.03.2024

Показатель	03:00	06:00	Натощак перед завтраком	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	22:00
Уровень глюкозы, ммоль/л	14,9	12,9	12,3	11,7	11,9	12,9	10,2	10,8	10,3
Принимаемые препараты	–	–	Глимепирид 2 мг перед завтраком	–	Инсулин ультра-короткого действия	–	Инсулин ультра-короткого действия	–	–

Таблица 3. Динамика гликемии, ммоль/л
Table 3. Dynamics of glycemia, mmol/L

Дата	Натощак	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	22:00	03:00	06:00
26.03 — при поступлении в отделение	13,5	13,3	20,1	16	13,4	14,4	12,7	10,8	16,7
29.03 — середина госпитализации	10,5	12,3	9,8	8,2	10,4	10,4	7,9	8,7	9,3
01.04 — конец госпитализации	9,3	7,9	7,8	10,7	8,7	9,1	7,8	7,2	8,0

и инсулином ультракороткого действия аспарт подкожно в живот перед основными приемами пищи в соответствии с индивидуальным углеводным коэффициентом 1 хлебная единица (ХЕ) : 4 ЕД в сочетании с метформином 1000 мг 2 раза в сутки.

За время госпитализации пациентка в индивидуальном порядке обучена основным правилам диетотерапии с подсчетом углеводов по системе ХЕ, самоконтроля гликемии, коррекции доз инсулина с учетом гликемии, количества съеденных ХЕ и планируемой физической нагрузки, способам адекватного купирования гипогликемий, технике инъекций инсулина. Кроме того, с пациенткой проведена беседа о рациональном питании и необходимом содержании белков, жиров и углеводов в рационе.

На фоне назначенной терапии и строгого соблюдения диетических рекомендаций удалось достичь максимально возможной стабилизации показателей гликемии в пределах индивидуальных целевых значений (табл. 3).

В условиях отделения осуществлен комплекс лабораторно-инструментальных исследований для оценки выраженности поздних осложнений сахарного диабета:

- при оценке состояния глазного дна врачом-офтальмологом данные о диабетической ретинопатии не получены;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI — 95 мл/мин/1,73 м².

В биохимическом анализе крови обратила на себя внимание дислипидемия 2б (уровень липопротеинов низкой плотности — 4,21 ммоль/л, триглицеридов — 2,51 ммоль/л). Кроме того, отмечалась гиперурикемия (концентрация мочевой кислоты — 412,1 мкмоль/л).

С учетом тенденции к высокому артериальному давлению в течение дня, а также сохраняющейся в течение госпитализации гипокалиемии, по результатам лабораторных исследований, у пациентки инициирована терапия препаратом спиронолактон в дозе 25 мг утром.

Больной выставлен диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%. ДКА средней степени тяжести вследствие приема препа-

рата из группы иНГЛТ-2 от 24.03.2024 г. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени (ИМТ — 31,6 кг/м²). Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма, симметричный тип. Гипертоническая болезнь I степени, медикаментозно контролируемая, высокого дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений (17,9% по шкале SCORE-2-DIABETES). Гипокалиемия. Дислипидемия 2б. Гиперурикемия. Желчнокаменная болезнь, холецистит. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

По окончании госпитализации пациентке рекомендована коррекция сахароснижающей терапии с решением вопроса о возможности перевода на пероральную сахароснижающую терапию после стойкой стабилизации углеводного обмена в течение не менее 6 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет особый интерес, поскольку является ярким примером быстрого развития ДКА при применении препарата из группы иНГЛТ-2 на фоне низкоуглеводной диеты. Рациональность назначения дапаглифлозина данной пациентке в дебюте заболевания подтверждают многочисленные исследования — иНГЛТ-2 наряду с метформином являются препаратами первой линии в лечении впервые выявленного сахарного диабета 2 типа, однако в условиях резкого ограничения количества углеводов в рационе оборачиваются опасным оружием против самого больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКА является острым осложнением сахарного диабета, развитие которого может потенцировать неправильное использование препаратов группы иНГЛТ2. Поскольку факторы риска ДКА при применении иНГЛТ2 хорошо известны и понятны, пациенты при первом назначении препарата должны быть информированы о мерах безопасности при лечении, что поможет минимизировать риск побочных эффектов и даст возможность в полной мере получить все благоприятные плейотропные эффекты иНГЛТ2.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — разработка концепции статьи, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи; Пашкова Е.Ю., Венгерова Э.Н. — проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациенткой, написание текста, сбор материала, редактирование; Лямцева У.П. — наблюдение за пациенткой, сбор материала, написание текста; Бедина А.В. — написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — article concept, scientific leading, approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu., Vengerova, E.N. — therapeutic interventions, patient management, writing of the article, data processing, approval of the manuscript for publication; Lyamtseva, U.P. — patient management, data processing, writing of the article; Bedina, A.V. — writing of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья не имела спонсорской поддержки.
The article had no sponsorship.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных.
The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологии ГБУЗ ММНЦ Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <http://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ММНЦ Боткинская больница ДЗМ. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <http://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru
Венгерова Элина Наильевна / Vengerova, E.N. — врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ ММНЦ Боткинская больница ДЗМ. <http://orcid.org/0009-0009-8649-0656>. E-mail: vengerova.elina@mail.ru
Лямцева Ульяна Петровна / Lyamtseva, U.P. — врач-ординатор отделения эндокринологии ГБУЗ ММНЦ Боткинская больница ДЗМ. <https://orcid.org/0000-0001-5733-6339>. E-mail: ulyamtseva@gmail.com
Бедина Анастасия Владимировна / Bedina, A.V. — студентка 5 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). <http://orcid.org/0009-0005-5355-8651>. E-mail: bedinanastya@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. М.; 2023. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 11th ed. M.; 2023. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13042
2. Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E., Eleftheriadou I. et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965
3. Букатина Т.М., Казаков А.С., Вельц Н.Ю., Дармостукова М.А. и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016;2:33–9. Bukatina T.M., Kazakov A.S., Velts N.Yu., Darmostukova M.A. et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: the risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;2:33–9. (in Russian)
4. Scheen A.J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. DOI: 10.1007/s40265-014-0337-y
5. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., Chertow G.M. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med*. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
6. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508–11. DOI: 10.2337/dci19-0074
7. Somagutta M.R., Agadi K., Hange N., Jain M.S. et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. *Cureus*. 2021;13(3):e13665. DOI: 10.7759/cureus.13665
8. Iqbal I., Hamid M., Khan M.A.A., Kainat A. et al. Dapagliflozin-induced late-onset euglycemic diabetic ketoacidosis. *Cureus*. 2019;11(11):e6089. DOI: 10.7759/cureus.6089
9. Surya P.R., Wilding J.P. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned? *Br. J. Diabetes Vasc. Dis*. 2015;15:155–8. DOI: 10.15277/bjdv.2015.047
10. Chow E., Clement S., Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2023;11(5):e003666. DOI: 10.1136/bmjdc-2023-003666

Поступила / Received: 12.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.09.2024

Случай острого инфаркта миокарда у молодой женщины с метаболическими нарушениями

Е.И. Харьков^{1, 2}, Н.Ю. Цибульская^{1, 2}, Е.А. Пронина^{1, 2} ✉, М.М. Петрова¹, Е.И. Рябков²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель. На клиническом примере продемонстрировать возможность влияния метаболических нарушений на развитие инфаркта миокарда 2 типа у молодой женщины.

Основные положения. Острый инфаркт миокарда у молодых женщин может быть не диагностирован ввиду низкой настороженности врачей и самих пациенток, поскольку данная патология редко встречается в этом возрасте. Однако за последнее десятилетие распространенность инфаркта миокарда у молодых женщин выросла. Представленный клинический случай демонстрирует развитие у женщины 31 года атеросклеротического поражения коронарного русла с критическим стенозом коронарной артерии, что потребовало проведения ее эндопротезирования. Поражение манифестировало с типичной клиники впервые возникшей стенокардии, но сама пациентка данные симптомы расценила неверно, что привело к поздней госпитализации и развитию инфаркта миокарда. Острому инфаркту миокарда непродолжительное время предшествовал неблагоприятный метаболический фон: нарушение углеводного обмена, абдоминальное ожирение, гипотиреоз.

Заключение. Несмотря на низкую частоту ишемической болезни сердца у молодых женщин, необходимо проявлять настороженность при наличии симптомов ишемии миокарда у данной группы больных, особенно при метаболических нарушениях. Наибольшее значение имеют нарушение углеводного обмена, абдоминальное ожирение, гиподисфункция щитовидной железы. Абдоминальное ожирение, сопровождающееся метаболическими нарушениями, может быть одним из возможных потенциально управляемых факторов риска развития инфаркта миокарда у молодых женщин.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодые женщины, абдоминальное ожирение.

Для цитирования: Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Пронина Е.А., Петрова М.М., Рябков Е.И. Случай острого инфаркта миокарда у молодой женщины с метаболическими нарушениями. Доктор.Ру. 2024;23(8):80–84. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-80-84

A Case Report of Acute Myocardial Infarction in a Young Woman with Metabolic Disorders

E.I. Harkov^{1, 2}, N.Yu. Tsiulskaya^{1, 2}, E.A. Pronina^{1, 2} ✉, M.M. Petrova¹, E.I. Riabkov²

¹ Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital of Urgent Medical Care named after N.S. Karpovich; Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the possibility of the influence of metabolic disorders on the formation of type 2 myocardial infarction in a young woman using a clinical example.

Key points. Acute myocardial infarction in young women may not be diagnosed due to low alertness of doctors and patients themselves, since this pathology is rare at this age. However, over the past decade, the prevalence of myocardial infarction in young women has increased. The presented clinical case demonstrates the development of atherosclerotic coronary lesion with critical stenosis of the coronary artery in a 31-year-old woman, which required its endoprosthesis. The lesion manifested itself with a typical clinical picture of newly developed angina, but the patient herself assessed these symptoms incorrectly, which led to late hospitalization and the development of myocardial infarction. Acute myocardial infarction was briefly preceded by an unfavorable metabolic background: impaired carbohydrate metabolism, abdominal obesity, hypothyroidism.

Conclusion. Despite the low incidence of ischemic heart disease in young women, it is necessary to be alert in the presence of myocardial ischemia symptoms in this group of patients, especially in the presence of metabolic disorders. The most important are carbohydrate metabolism disorders, abdominal obesity, and hypothyroidism. Abdominal obesity, accompanied by metabolic disorders, may be one of the possible potentially controllable risk factors for myocardial infarction in young women.

Keywords: myocardial infarction, young women, abdominal obesity.

For citation: Harkov E.I., Tsiulskaya N.Yu., Pronina E.A., Petrova M.M., Riabkov E.I. A case report of acute myocardial infarction in a young woman with metabolic disorders. Doctor.Ru. 2024;23(8):80–84. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-8-80-84

ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) у молодых женщин может быть не диагностирован ввиду низкой настороженности врачей и самих пациенток, поскольку данная патология редко встречается в этом возрасте [1]. Однако за последнее десяти-

летие распространенность ОИМ у молодых женщин выросла [2–5]. Высказано предположение, что растущая частота ожирения и вместе с ним кардиометаболических факторов риска может привести к более ранней заболеваемости ОИМ у лиц молодого возраста [6].

✉ Пронина Елена Александровна / Pronina E.A. — E-mail: diinny@mail.ru

Приводим собственное наблюдение развития ОИМ у молодой женщины на фоне метаболических нарушений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М., 31 года, госпитализирована в экстренном порядке в сосудистый центр больницы скорой медицинской помощи с жалобами на волнообразные давящие боли за грудиной. В течение трех недель до госпитализации у нее впервые в жизни возникли давящие боли за грудиной при физической нагрузке, проходившие в покое через 3–10 минут. Частота приступов и их тяжесть постепенно прогрессировали, снизилась толерантность к физической нагрузке.

В день обращения в скорую помощь у пациентки появились волнообразные давящие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку уже при минимальной физической нагрузке. Наиболее длительный волнообразный ангинозный приступ — в течение часа. При поступлении артериальное давление (АД) — 150/100 мм рт. ст., пульс — 100 уд/мин, сатурация — 97%. На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 98 уд/мин, без очаговой патологии.

В последние 6 месяцев пациентка отмечала нечастые подъемы АД до 160/90 мм рт. ст. (обычное АД — 120/80 мм рт. ст.). С 25-летнего возраста при плановых медицинских осмотрах у нее фиксировались пограничные значения глюкозы крови.

За 2 месяца до поступления в стационар при диспансеризации диагностировали нарушенную толерантность к глюкозе, по поводу чего назначен метформин в дозе 500 мг вечером. Выявлен также субклинический гипотиреоз, в связи с планированием беременности назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 50 мг в день с чередованием с 25 мг в день.

С 23 лет у больной происходил скачкообразный набор массы тела с 57 кг в виде ее увеличения на 5–10 кг за неделю на фоне относительного благополучия и сохраненного менструального цикла. В детстве она питалась обычным образом. Ожирение у родителей отрицала.

В общем, набор массы на протяжении 7 лет составил 40 кг, в течение последнего года она стабилизировалась на уровне 95–97 кг. Физическая активность представлена в основном длительными прогулками.

В повседневной жизни пациентка старалась придерживаться здорового питания, но в то же время не отрицала употребление гамбургеров и пива по выходным.

С 28 лет у нее появились нарушения менструального цикла в виде скудных меноррагий и удлинения цикла. По поводу данных нарушений обследована гинекологом. Диагноз синдрома поликистозных яичников, со слов пациентки, никогда не выставлялся. Выписки предоставить не смогла.

Принимала по назначению врача контрацептивный низкодозовый комбинированный препарат (эстроген + гестаген). На фоне терапии достигнута нормализация менструального цикла. Прием препарата больная прекратила самостоятельно за 3 месяца до ухудшения состояния в связи с планированием беременности. На момент госпитализации принимала только метформин, левотироксин.

Наследственность по ишемической болезни сердца (ИБС) отягощена: у деда ОИМ в 52 года. У матери и отца ОИМ, инсульта не было.

Пациентка не курит, алкоголем не злоупотребляет, наркотические препараты не принимает. Состоит в зарегистри-

рованном браке. Работает на постоянной хорошо оплачиваемой работе. Пониженный фон настроения и значимые стрессы отрицала.

По поводу скачкообразного увеличения массы, сопровождавшегося появлением бледных узких розовых стрий в области живота, 2 года назад она амбулаторно обследована эндокринологом. Результаты анализа крови:

- пролактин — 195,2 мМЕ/л (референсные значения — 109–560 мМЕ/л);
- альдостерон — 56,7 пг/мл (референсные значения — вертикальное положение, 22,1–353 пг/мл);
- ренин — 37,8 мМЕд/мл (референсные значения — вертикальное положение, 4,4–46,1 мМЕд/мл);
- альдостерон-рениновое отношение — 1,5 пг/мМЕд (референсные значения < 12 пг/мМЕд);
- 17ОН-прогестерон — 1,48 нмоль/л (референсные значения — фолликулярная фаза, 1,24–8,24 нмоль/л);
- лютеинизирующий гормон — 9,84 мМЕ/л (референсные значения — фолликулярная фаза, 1,6–15 мМЕ/л);
- фолликулостимулирующий гормон — 8,03 мМЕ/л (референсные значения — фолликулярная фаза, 3,0–14,4 мМЕ/л);
- адренокортикотропный гормон — 16 пг/мл (референсные значения < 46 пг/мл);
- кортизол в 8.00 утра — 295 нмоль/л (референсные значения — 101,2–535 нмоль/л).

Проведена малая проба с 1 мг дексаметазона, уровень кортизола после подавления составил 27,6 нмоль/л.

По результатам проведенного обследования, эндокринолог амбулаторно данных о вторичном ожирении не обнаружил, дальнейший диагностический поиск прекращен.

При объективном обследовании: рост — 168 см, масса — 97 кг, индекс массы тела — 34,4 кг/м². Подкожная клетчатка развита избыточно с преимущественным отложением в области живота, верхнего плечевого пояса. Абдоминальное ожирение. Окружность талии — 105,2 см. Окружность бедер — 115,5 см. В области живота единичные тонкие бледные розовые стрии.

На ЭКГ в динамике: ритм синусовый с ЧСС 60 уд/мин, регресс зубца R в V1–V3, T(–) V1–5 (рис. 1).

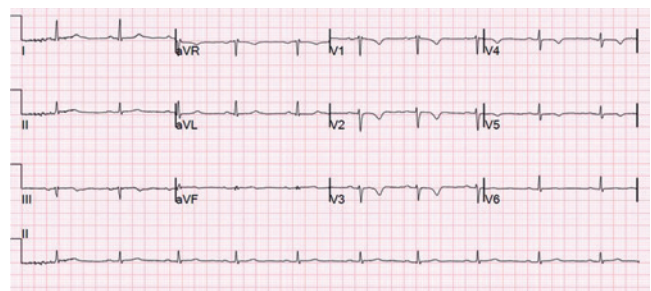
Уровень тропонина крови при поступлении в пределах нормы, в динамике повышение выше нормы.

Липидограмма:

- холестерин общий — 4,77 ммоль/л (референсные значения — 0–5,18 ммоль/л);
- триглицериды — 3,08 ммоль/л (повышение, референсные значения — 0–2,26 ммоль/л);

Рис. 1. Электрокардиограмма больной М. Здесь и далее иллюстрации авторов

Fig. 1. Electrocardiogram of the patient M. Illustrations by authors



- холестерин липопротеинов высокой плотности — 1,48 ммоль/л (референсные значения — 0–1,55 ммоль/л);
- холестерин липопротеинов низкой плотности — 2,10 ммоль/л (референсные значения — 0–3,37 ммоль/л);
- коэффициент атерогенности — 2,22.

Содержание тиреотропного гормона составило 1,86 мкМЕ/мл (референсные значения — 0,3–4,5 мкМЕ/мл), свободного тироксина — 15,6 пг/мл (референсные значения — 8,9–17,2 пг/мл), мочевой кислоты — 731,9 мкмоль/л (повышено, референсные значения — 140,0–310,0 мкмоль/л), гликированного гемоглобина — 5,5% (референсные значения — 0–6%). Остальные показатели находились в пределах нормы.

С учетом типичной клинической картины прогрессирующей стенокардии, рецидивирования болевого синдрома при поступлении проведена экстренная коронарография. Выявлены критический стеноз 1/3 передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) 90%, стеноз устья диагональной ветви (ДВ) 40%. Тип кровообращения: сбалансированный. Ствол левой коронарной артерии, огибающей ветви и правой коронарной артерии — без изменений (рис. 2, 3).

Рис. 2. Исходная ангиография LAO1 CRA27

Fig. 2. Initial angiography of LAO1 CRA27

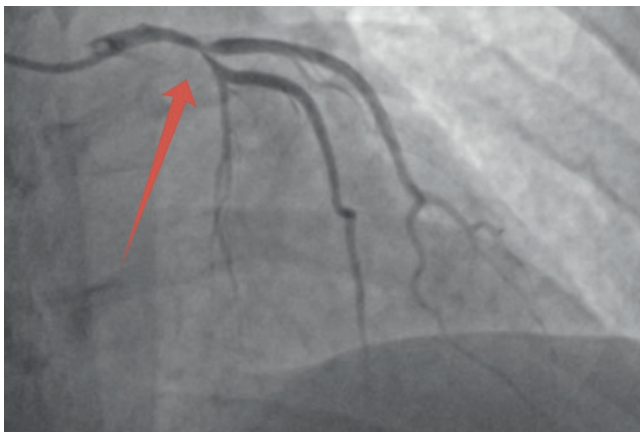
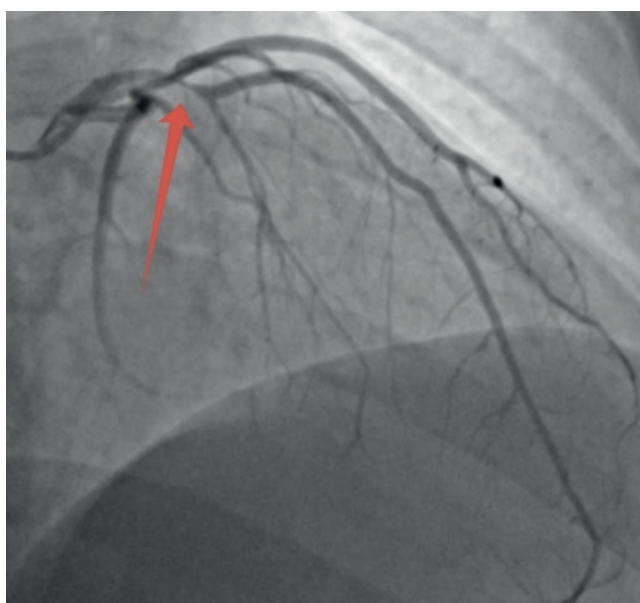


Рис. 3. Исходная ангиография RAO24 CRA27

Fig. 3. Initial angiography of RAO24 CRA27



Проведена рентгеноэндоваскулярная дилатация (РЭД) ПМЖВ баллонным катетером диаметром 2,5 мм. Установлен стент в 1/3 ПМЖВ XIENCE Sierra 3,5 × 28 мм, произведены РЭД устья ДВ через ячейку стента баллонным катетером диаметром 2,5 мм и постдилатация ПМЖВ баллонным катетером NC диаметром 3,5 мм. Кровоток восстановлен (рис. 4, 5).

По данным эхокардиографии, сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Участки гипокинезии не найдены.

Больная на 7-е сутки была переведена в отделение кардиореабилитации в удовлетворительном состоянии. Заключительный клинический диагноз: *Основной диагноз: ИБС. Острый без подъема сегмента ST без формирования патологического зубца Q передне-перегородочный инфаркт миокарда левого желудочка от 04.09.2024 г.*

Рис. 4. После стентирования RAO33 CRA16

Fig. 4. After stenting RAO33 CRA16

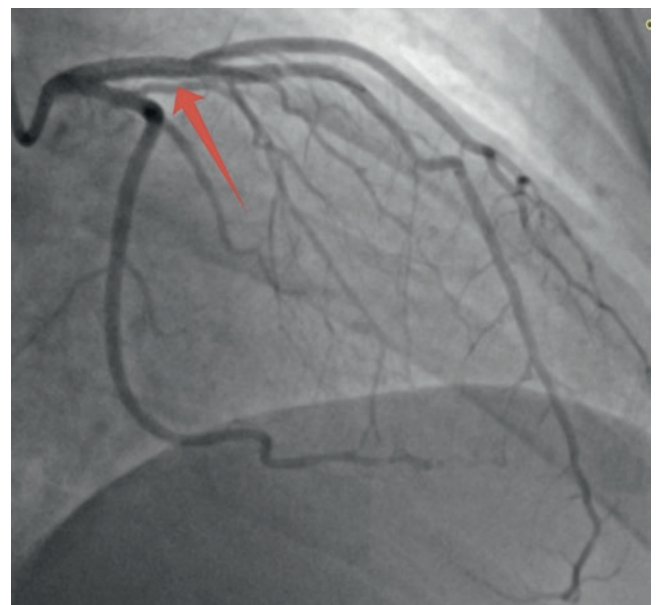
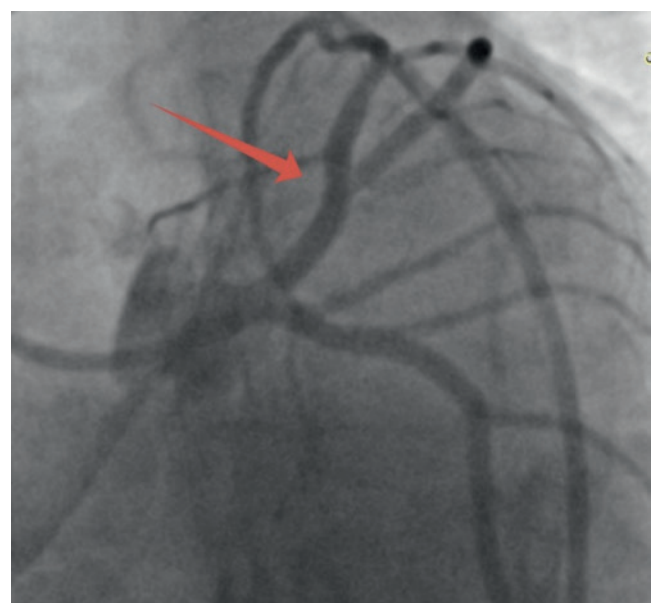


Рис. 5. После стентирования LAO31 CAU34

Fig. 5. After stenting LAO31 CAU34



РЭД и стентирование ПМЖВ XIENCE Sierra 3,5 × 28 мм. РЭД ДВ от 05.09.2024 г. Фоновый: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Ожирение 1-й стадии по абдоминальному типу. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия IV. Гиперурикемия. Осложнение: Killip 1. Сопутствующее: Субклинический гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом для последнего десятилетия характерна тенденция к снижению частоты ОИМ, но при детальном анализе отмечается, что у женщин молодого возраста распространенность ОИМ, наоборот, несколько увеличилась [2–8]. Эта тревожная ситуация требует пристального внимания [9]. По существующим в настоящее время данным, молодые женщины с ОИМ чаще, чем мужчины, имеют сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническую болезнь почек и перенесенный инсульт, но реже — положительный статус курения [6].

Помимо сердечно-сосудистых факторов риска, у молодых женщин также чаще встречаются другие сопутствующие заболевания, в т. ч. хроническая обструктивная болезнь легких, аутоиммунные заболевания, рак и психические расстройства [10–13].

Кроме того, в дополнение к традиционным факторам риска у этой группы населения могут играть значительную роль социальные детерминанты и факторы психического здоровья. У молодых женщин в целом и особенно у тех,

у кого развился ОИМ, более неблагоприятный социально-демографический и психосоциальный профиль, чем у мужчин того же возраста, более низкие доход и образование, больше жизненных невзгод и сильнее выражены симптомы депрессии, посттравматического стрессового расстройства и воспринимаемого стресса [12–17].

Факторы риска, характерные для женщин, такие как синдром поликистозных яичников, преждевременная менопауза, преждевременные роды, рождение маловесных детей, отслойка плаценты или анамнез повышения АД и преэклампсии во время беременности, тоже имеют значение [17–24].

С учетом данных анамнеза, объективного и лабораторного обследования у описанной молодой женщины именно абдоминальное ожирение, сопровождавшееся метаболическими нарушениями — предиабетом, гиперурикемией, дислипидемией, — вероятно, стало одной из основных причин развития ОИМ 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше наблюдение позволяет предположить, что абдоминальное ожирение и метаболические нарушения — возможные потенциально управляемые факторы риска инфаркта миокарда у молодой женщины. Очень важно обратить самое пристальное внимание на эту демографическую группу, чтобы оптимизировать профилактические стратегии и способствовать сердечно-сосудистому здоровью женщин, в том числе молодого репродуктивного возраста.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Харьков Е.И. — разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи; Пронина Е.А. — разработка концепции и дизайна статьи, анализ литературы по теме, написание текста статьи; Цибульская Н.Ю. — обследование и лечение пациентки, анализ полученных данных, написание текста статьи; Петрова М.М. — научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи; Рябков Е.И. — обследование и лечение пациентки, подготовка иллюстраций.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Harkov, E.I. — concept development, scientific editing, approval of the final text of the article; Pronina, E.A. — concept development, preparation of the manuscript text and editing, review of publications on the topic of the article; Tsiubulskaya, N.Yu. — examination and treatment of the patient, obtaining, analyzing and interpreting data; Petrova, M.M. — scientific editing, approval of the final text of the article; Riabkov, E.I. — examination and treatment of the patient, preparation of illustrations.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
This article was not supported by any external sources of funding.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол одобрен локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» 17.09.2024 г. Пациентка предоставила письменное согласие на публикацию данных.
Protocol was approved by the local ethics committee at the Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital of Urgent Medical Care named after N.S. Karpovich dated 17.09.2024. The patient signed an informed consent for the publication of data.

Об авторах / About the authors

Харьков Евгений Иванович / Harkov, E.I. — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». <http://orcid.org/0000-0002-8208-0926>. E-mail: harkov-50@mail.ru

Цибульская Наталья Юрьевна / Tsiubulskaya, N.Yu. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-кардиолог отделения кардиологии КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>. E-mail: solna33@yandex.ru

Пронина Елена Александровна / Pronina, E.A. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-эндокринолог эндокринологического отделения КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». eLIBRARY.RU SPIN: 4610-3504. <http://orcid.org/0000-0002-8269-6317>. E-mail: diinny@mail.ru

Петрова Марина Михайловна / Petrova, M.M. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3531-2179. <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>. E-mail: stk99@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И. Случай острого инфаркта миокарда с разрывом сердечной мышцы у молодой женщины на фоне тяжелой стрессовой ситуации. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(6):103–5. Tsibulskaya N.U., Harkov E.I. A case of an acute myocardial infarction with cardiac muscle rupture in young women against the background of severe stress situations. Siberian Medical Review. 2015;(6):103–5. (in Russian)
2. Dreyer R.P., Smolderen K.G., Strait K.M., Beltrame J.F. et al. Gender differences in pre-event health status of young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2016;5(1):43–54. DOI: 10.1177/2048872615568967
3. Vaccarino V. Myocardial infarction in young women. Circulation. 2019;139(8):1057–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039298
4. Bugiardini R., Manfrini O., Cenko E. Female sex as a biological variable: a review on younger patients with acute coronary syndrome. Trends Cardiovasc. Med. 2019;29(1):50–5. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.002
5. Khraishah H., Daher R., Garelnabi M., Karere G. et al. Sex, racial, and ethnic disparities in acute coronary syndrome: novel risk factors and recommendations for earlier diagnosis to improve outcomes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2023;43(8):1369–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.319370
6. Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M., Qamar A. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. Circulation. 2019;139(8):1047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
7. Wilmot K.A., O'Flaherty M., Capewell S., Ford E.S. et al. Coronary heart disease mortality declines in the united states from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997–1002. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293
8. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., Geda M. et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64(4):337–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054
9. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y., Bairey Merz C.N. et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. Lancet. 2021;397(10292):2385–438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
10. Pelletier R., Choi J., Winters N., Eisenberg M.J. et al. GENESIS-PRAXY Investigators. Sex differences in clinical outcomes after premature acute coronary syndrome. Can. J. Cardiol. 2016;32(12):1447–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.05.018
11. Bucholz E.M., Strait K.M., Dreyer R.P., Lindau S.T. et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. 2017;6(7):610–22. DOI: 10.1177/2048872616661847
12. Vaccarino V., Sullivan S., Hammadah M., Wilmot K.A. et al. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. Circulation. 2018;137(8):794–805. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849
13. Olic J.J., Baessler A., Fischer M. Brustschmerz und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen: Diagnostik und Therapie [Chest pain and cardiovascular diseases in women: diagnostics and treatment]. Herz. 2023;48(6):487–98. (in German). DOI: 10.1007/s00059-023-05215-0
14. Leifheit-Limson E.C., D'Onofrio G., Daneshvar M., Geda M. et al. Sex differences in cardiac risk factors, perceived risk, and health care provider discussion of risk and risk modification among young patients with acute myocardial infarction: the VIRGO study. J. Am. Coll. Cardiol. 2015;66(18):1949–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.859
15. Cader F.A., Banerjee S., Gulati M. Sex differences in acute coronary syndromes: a global perspective. J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022;9(8):239. DOI: 10.3390/jcdd9080239
16. Haider A., Bengs S., Luu J., Osto E. et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2020;41(13):1328–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz898
17. Hammoudeh A.J., Jallad M., Khader Y., Badaineh Y. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease novel and traditional risk factors in Middle Eastern young women. The ANCORS-YW Study. Glob. Heart. 2024;19(1):59. DOI: 10.5334/gh.1341
18. Sederholm Lawesson S., Swahn E., Pihlgård M., Andersson T. et al. Association between history of adverse pregnancy outcomes and coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography. JAMA. 2023;329(5):393–404. DOI: 10.1001/jama.2022.24093
19. O'Kelly A.C., Michos E.D., Shufelt C.L., Vermunt J.V. et al. Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. Circ. Res. 2022;130(4):652–72. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895
20. Parikh N.I., Gonzalez J.M., Anderson C.A.M., Judd S.E. et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(18):e902–16. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000961
21. Jowell A.R., Sarma A.A., Gulati M., Michos E.D. et al. Interventions to mitigate risk of cardiovascular disease after adverse pregnancy outcomes: a review. JAMA Cardiol. 2022;7(3):346–55. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: JAMA Cardiol. 2023;8(8):797. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.1778
22. Verghese D., Muller L., Velamakanni S. Addressing cardiovascular risk across the arc of a woman's life: sex-specific prevention and treatment. Curr. Cardiol. Rep. 2023;25(9):1053–64. DOI: 10.1007/s11886-023-01923-5
23. Sarma A.A. Novel risk factors for STEMI among young women: does placental development offer a clue? JACC Adv. 2024;3(8):101082. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101082
24. Wenger N.K., Lloyd-Jones D.M., Elkind M.S.V., Fonarow G.C. et al.; American Heart Association. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2022;145(23):e1059–71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071 

Поступила / Received: 14.10.2024

Принята к публикации / Accepted: 12.11.2024



v Международный
Конгресс,
посвященный Всемирному
дню борьбы с ожирением

4–6 марта 2025



Центр Международной торговли,
Краснопресненская набережная, дом 12,
г. Москва

Регистрация



obesity.therapy.school

Отсканируйте QR-код
для перехода на сайт

