

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

ТРИ ВОЗРАСТА СПИРОНОЛАКТОНА.  
ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ВОЗМОЖНОСТИ  
СПИРОНОЛАКТОНА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СН

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ  
И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИМ ПО ДАННЫМ  
РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

МОНОМЕРНАЯ ФОРМА С-РЕАКТИВНОГО  
БЕЛКА В ОЦЕНКЕ РЕЗИДУАЛЬНОГО  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ  
ССЗ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ  
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО  
И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА КАК  
ПРЕДИКТОР СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО  
КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОИМ

ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS  
OVEREXPRESSING GRB2-ASSOCIATED  
BINDER 1 FOR IN VITRO-CONSTRUCTED  
TISSUE-ENGINEERED HEART VALVES

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СНСФВ:  
ОПОРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ  
ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

ТЕСТОТЕРОН И ХСН

ВНУТРИАОРТАЛЬНАЯ БАЛЛОННАЯ  
КОНТРПУЛЬСАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИМ  
И КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ СТАДИЙ А И В

7'2022

Том 62



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции<sup>1</sup>.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни<sup>2</sup>.

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



## МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7-13
2. <https://www.heartfailurematters.org/ru>

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 417046/LCZ696/AII/0322/1

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

7'2022

Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российской кардиологической общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый  
научно-практический журнал,  
основанный в 1961 году.  
Учредитель – Региональная  
общественная организация  
популяризации научно-медицинской  
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной  
службой по надзору за соблюдением  
законодательства в сфере массовых  
коммуникаций и охраны культурного  
наследия ПИ № ФС77-26694  
от 22 декабря 2006 г. «Кардиология»  
цитируется и индексируется  
в Web of Science и Scopus

### РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой,  
д. 5, корпус 2, помещение 215  
тел.: +7 495 7652428  
(моб. тел.) +7 926 2038202  
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.

Научные редакторы: Лякишев А. А.,  
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Яволов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлинМед Консалтинг»  
Директор Издательства:  
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:  
121087, г. Москва, проезд Береговой,  
д. 5, корпус 2, помещение 215

### РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:  
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428  
E-mail: kochetkova@ossn.ru

### ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735  
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)

Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)

Заместитель главного редактора – Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)

Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)

Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)

Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)

Алексин М. Н. (Москва)

Анкер Штефан (Германия)

Ардашев А. В. (Москва)

Аронов Д. М. (Москва)

Батыралиев Т. А. (Киргизия)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Галявич А. С. (Казань)

Гарганеева А. А. (Томск)

Гендлин Г. Е. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Глазер М. Г. (Москва)

Голицын С. П. (Москва)

Гуревич М. А. (Москва)

Даев А. Д. (Москва)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Задионченко В. С. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Капелько В. И. (Москва)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мамедов М. Н. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлова Я. А. (Москва)

Палеев Н. Р. (Москва)

Панченко Е. П. (Москва)

Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)

Першуков И. В. (Воронеж)

Погосова Н. В. (Москва)

Покровский А. В. (Москва)

Соколов Е. И. (Москва)

Сеферович Петар (Сербия)

Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Тарловская Е. И. (Н. Новгород)

Филиппатос Герасимос (Греция)

Фомин И. В. (Н. Новгород)

Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Яволов И. С. (Москва)

Albert Waldo (США)

Cappato Riccardo (Италия)

ČEŠKA Richard (Чехия)

Ma Chang-Sheng (Китай)

C. Michael Valentine (США)

Samuel Lévy (Франция)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)

Азизов В. А. (Азербайджан)

Атьков О. Ю. (Москва)

Белов Ю. В. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Джусипов А. К. (Казахстан)

Иоселиани Д. Г. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Коваленко В. Н. (Украина)

Курбанов Р. Д. (Узбекистан)

Мареев Ю. В. (Москва)

Попович М. И. (Молдавия)

Савина Н. М. (Москва)

Терещенко С. Н. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.07.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

# СОДЕРЖАНИЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Три возраста спиронолактона. Эволюция взглядов на возможности спиронолактона в терапии больных сердечной недостаточностью  
Агеев Ф. Т. . . . . 3

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ  
Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д.,  
Кукава Н. Г., Певзнер Д. В., Рытова Ю. К. . . . . 12

- Мономерная форма С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий  
Мельников И. С., Козлов С. Г., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Сабурова О. С.,  
Хамчиева Л. Ш., Автаева Ю. Н., Зверева М. Д., Прокофьева Л. В., Кузнецова Т. В.,  
Гусева О. А., Балахонова Т. В., Габбасов З. А. . . . . 24

- Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда  
Духин О. А., Калинская А. И., Русакович Г. И., Анисимова А. С.,  
Нетылько Ю. Э., Поляков П. А., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В. . . . . 31

- Endothelial progenitor cells overexpressing Grb2-associated binder 1 for in vitro-constructed tissue-engineered heart valves  
Liyu Zhang, Jianxin Zuo, Siyang Huang, Qing Chang . . . . . 38

## ОБЗОРЫ

- Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы  
Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. . . . . 44
- Комментарий относительно новых данных, опубликованных после принятия к публикации статьи «Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы»  
Агеев Ф. Т. . . . . 53

- Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии  
Алексеева И. В., Уразгильдеева С. А. . . . . 54

- Тестостерон и хроническая сердечная недостаточность  
Енина Т. Н., Кузнецов В. А., Солдатова А. М. . . . . 61

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком стадий А и В  
Вышлов Е. В., Пантелейев О. О., Рябов В. В. . . . . 68

Агеев Ф. Т.

ФГБУ «НМИЦК имени акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ТРИ ВОЗРАСТА СПИРОНОЛАКТОНА. ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ВОЗМОЖНОСТИ СПИРОНОЛАКТОНА В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В статье в историческом контексте рассматривается открытие альдостерона и создание его антагониста – препарата спиронолактон. Описываются эффекты альдостерона, связанные со стимуляцией двух типов рецепторов – длительных (ядерных или геномных) и быстрых (мембранных), проявляющиеся не только влиянием на водно-солевой обмен и объем внеклеточной жидкости, но и в регуляции сосудистого тонуса и эластичности сосудистой стенки и, самое интересное, воздействием на процессы ремоделирования сердца. Спиронолактон в ранний период после своего создания рассматривался исключительно как препарат регуляции водно-солевого обмена, диуреза и нормализации давления. В последующий период применение спиронолактона охватило новую область – систолическую сердечную недостаточность. Препарат рассматривался не только для усиления безопасного диуреза, но и для устранения феномена ускользания антиальдостеронового эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Смена парадигмы сердечной недостаточности в сторону превалирования ее диастолического фенотипа, в основе которого лежит избыточный диффузный фиброз миокарда, сделала востребованным спиронолактон как самостоятельный препарат благодаря его мощному антифибротическому действию, блокирующему весь комплекс эндо- и паракринных эффектов альдостерона.

**Ключевые слова** Альдостерон; СНсФВ; спиронолактон; фиброз

**Для цитирования** Ageev F.T. Three ages of spironolactone. Evolution of views on spironolactone capabilities in the treatment of patients with heart failure. Kardiologiya. 2022;62(7):3–11. [Russian: Агеев Ф.Т. Три возраста спиронолактона. Эволюция взглядов на возможности спиронолактона в терапии больных сердечной недостаточностью. Кардиология. 2022;62(7):3–11]

**Автор для переписки** Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

В 2024 году будет отмечаться 70-летие с момента открытия Симпсоном и Тейтом альдостерона – гормона коры надпочечников стероидной природы с минералокортикоидной активностью. Начальная история исследований и последующего клинического приложения альдостерона была ассоциирована в первую очередь с работами Дж. Кона, описавшего синдром артериальной гипертензии и гипокалиемии у больных с автономной опухолью коры надпочечников [1]. Долгое время акцентированный взгляд на действие альдостерона был сфокусирован на стимуляции этим гормоном специфических цитозольных (ядерных) рецепторов дистальной части почечных клубочков, которая приводит к удержанию ионов натрия и воды и выведению ионов калия. Тем самым поддерживается внеклеточный ионный гомеостаз, а также достаточный для адекватной перфузии жизненно-важных органов уровень артериального давления (АД). Блокада этих рецепторов специальными препаратами – антагонистами альдостерона (АА), в частности, спиронолактоном, напротив, приводит к росту сывороточного  $K^+$ , потере  $Na^+$ , усилинию диуреза и снижению АД. На этом основании долгое время препараты класса АА назывались «калийсберегающими диуретиками» и были популярны, в основном как вспомогательные средства для безопасного усиления мочегонного эффекта петлевых или тиазидных диуретиков. Однако с начала 90-х годов прошлого века после открытия полиорганных мембранных

рецепторов к альдостерону было доказано, что гормон реализует свое влияние на сердечно-сосудистую систему не только через почки и диурез, но и прямо воздействуя на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, на скелетную мускулатуру, а также на кардиомиоциты и фибробlastы сердечной мышцы [2]. Наличие двух типов рецепторов обуславливает многообразие длительных (ядерных или геномных) и быстрых (мембранных) эффектов альдостерона, проявляющихся не только влиянием на водно-солевой обмен и объем внеклеточной жидкости, но и в регуляции сосудистого тонуса, эластичности сосудистой стенки и самое интересное – воздействием на процессы ремоделирования сердца. Последнее связано, в том числе, с пара-/аутокринным действием альдостерона, вырабатываемого самим миокардом [3]. Стимулом к выработке альдостерона являются различные факторы, включая адренокортикотропный гормон (АКТГ),  $K^+/Na^+$  дисбаланс, эндотелин и ряд других нейрогуморальных модуляторов. Однако ключевым является стимулирующее влияние ангиотензина II (АII).

Фундаментальные исследования механизмов развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), выполненные к концу прошлого века, привели к пониманию роли гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе повреждения сердечной мышцы, морфологическим проявлением чего стало явление структурной перестройки сердечной мышцы,

получившее название «ремоделирования сердца». Повреждение сердечной мышцы, чаще ишемической природы, с последующим снижением сердечного выброса и, как следствие, падением почечного кровотока, приводит к компенсаторному усилинию выработки ренина, катализирующего каскадный рост синтеза АII, который, в свою очередь, стимулирует выработку альдостерона. Именно избыточный альдостерон становится эффеरентным инструментом ремоделирования, в основе которого лежит гиперстимуляция фибробластов в ткани сердечной мышцы с чрезмерным синтезом коллагена (матрикса) в межклеточном пространстве. Конечно, механизмы балансировки межклеточного матрикса многокомпонентные (рис. 1), но вклад альдостерона представляется приоритетным.

Терапевтической реализацией этой нейрогуморальной концепции регулирования сердечно-сосудистой системы стала идея блокады РААС с подавлением синтеза АII и опосредованного этим снижением выработки альдостерона при помощи препаратов класса ингибиторов аngiotenzinпревращающего фермента (иАПФ). Первые же результаты рандомизированных клинических исследований с препаратами этого класса у пациентов с систолической ХСН показали высокую эффективность такого подхода, добиваясь снижения относительного риска смерти в среднем на 23% [4], а иАПФ стали первыми препаратами для продления жизни больных с этой формой сердечной недостаточности [5].

Тем не менее, применение только иАПФ не могло в полной мере решить проблему ХСН: во-первых, хотелось достигнуть более значимого результата; во-вторых, у части больных терапия иАПФ со временем теряла свою эффективность. Одну из причин этой утраты позже удалось установить и обозначить, как «феномен ускользания блокады альдостерона». Как показали многочисленные

Рисунок 1. Баланс профибротических и антифибротических факторов в поддержании гомеостаза внеклеточного матрикса



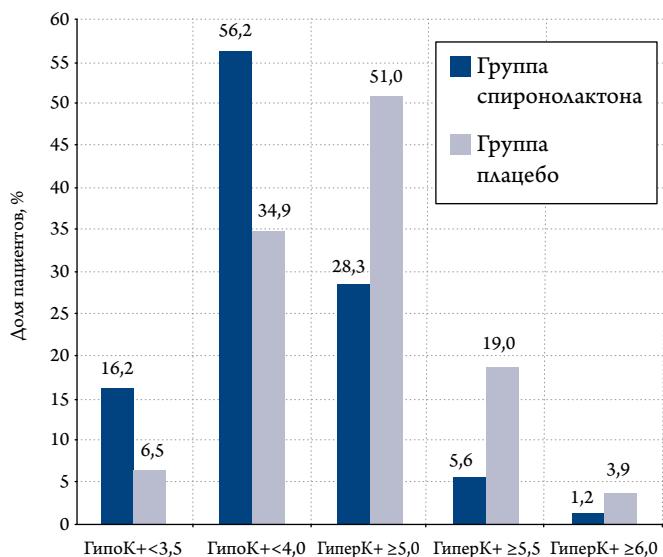
ММП – матрикные металлопротеиназы; ТИММП – тканевой ингибитор матрикных металлопротеиназ [38].

исследования, если через неделю после начала применения иАПФ уровень альдостерона достоверно снижался, то по прошествии нескольких недель начинал повышаться вновь, достигая в ближайшие месяцы прежних значений [6, 7]. Эффект «ускользания» наблюдается и на терапии блокаторами рецепторов к АII (БРА) и бета-блокаторами (ББ) [8]. Объяснение этого феномена видится в том, что после устранения стимулирующего влияния АII, обусловленного терапией иАПФ, «включаются» альтернативные пути стимуляции альдостерона (рис. 2) и его уровень вновь нарастет [6–8].

Рисунок 2. Множественные факторы стимуляции синтеза альдостерона в корковом слое надпочечников



Рисунок 3. Доля пациентов с гипо- и гиперкалиемией в группе спиронолактона (светлый цвет) и группе плацебо (темный цвет)



Цифры не являются взаимоисключающими и каждый больной за весь период наблюдения мог испытать оба события.  
ГипоК – гипокалиемия; ГиперК – гиперкалиемия.

Очевидным способом преодоления этой проблемы является совместное с иАПФ применение препаратов, блокирующих рецепторы к альдостерону, первым из которых и стал спиронолактон. В ситуации такой блокады стимулирующее влияние альдостерона на фибробласты ослабевает независимо от его плазменной концентрации. Единственной серьезной опасностью сочетания иАПФ и спиронолактона виделось возможное ухудшение функции почек, проявляющееся ростом креатинина и, самое главное, развитием жизнеугрожающей гиперкалиемии. Поскольку и иАПФ, и спиронолактон обладают калийсберегающим эффектом, такое опасение не представлялось чрезмерным, и единственным способом его разрешения могло стать проведение специального рандомизированного клинического исследования (РКИ) с оценкой эффективности и безопасности терапии малыми дозами спиронолактона в сочетании с иАПФ больных с клинически выраженной ХСН. Такое исследование под названием RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) было организовано и выполнено B. Pitt et al. с публикацией результатов в New England Journal of Medicine в 1999 году [9]. В это РКИ было включено 1663 больных с симптомной ХСН, с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ , получающих оптимальную для того времени медикаментозную терапию, включая иАПФ. Больные были рандомизированы в группу спиронолактона (12,5–50,0 мг, средняя доза 26,0 мг) и в группу плацебо. Исследование было закончено досрочно, спустя 2 года после его начала, в свя-

зи со значительным, на 30%, снижением относительного риска смерти (95% ДИ: 0,60–0,82;  $p < 0,001$ ), в том числе связанной как с сердечной недостаточностью, так и внезапной аритмической. Добавление спиронолактона к базовой терапии иАПФ сопровождалось также существенным снижением риска госпитализации на 35% (95% ДИ: 0,54–0,77;  $p < 0,001$ ) и улучшением NYHA класса ХСН ( $p < 0,001$ ). Однако главная «интрига» исследования – опасность чрезмерного риска развития жизнеугрожающей гиперкалиемии у большинства больных в группе спиронолактона так и не состоялась: повышение  $K^+$  плазмы  $\geq 6,0$  мэкв/л отмечалось всего у 3,9% больных, что было ненамного больше, чем в группе плацебо (1,2%) (рис. 3). Углубленный анализ результатов исследования RALES показал, что риск развития формальной гиперкалиемии  $\geq 5,5$  мэкв/л при комбинации спиронолактона с иАПФ или БРА тем значительнее, чем больше исходная тяжесть ХСН, выше исходный уровень калия и ниже скорость клубочковой фильтрации [10]. Важнейшим фактором гиперкалиемии стала доза спиронолактона: при использовании 25 мг препарата риск гиперкалиемии составил 13,5%, при 50 мг – уже 41,4%. Однако главный вывод исследования заключался в том, что независимо от дозы препарата при сохранении уровня  $K^+ < 6,0$  мэкв/л (умеренная гиперкалиемия) смертность больных на спиронолактоне была существенно ниже, чем без спиронолактона.

Другим свойством спиронолактона, требующим внимания при его применении, стала эндокринопатия, в частности, гинекомастия и боли в области грудных желез у мужчин. Причиной этого является то, что спиронолактон, будучи стероидным производным, способен блокировать не только минералокортикоидные рецепторы (МКР), но и частично рецепторы к андрогену и прогестерону, вызывая указанные симптомы. В исследовании RALES за 2 года наблюдения частота гинекомастии и болей в грудных железах составила 10%, но лишь у 2% мужчин это послужило поводом для прекращения терапии. По мнению авторов, риск гинекомастии не может служить поводом для отказа от терапии спиронолактоном. И это справедливо: 30% снижения риска смерти по сравнению с 2% отказа от применения этого препарата [10].

Тем не менее риски гиперкалиемии и гинекомастии подтолкнули исследователей к поиску более безопасного антагониста МКР, в результате чего был создан эплеронон – селективный антагонист МКР (АМКР), мало влияющий на рецепторы к половым гормонам и практически лишенный эндокринологических побочных эффектов. Более поздние исследования EPHESUS и EMPHASIS HF [11, 12] подтвердили высокую эндокринологическую безопасность эплеронона, однако риски жизнеугрожающей гиперкалиемии при его при-

менении были примерно такие же, как и при использовании спиронолактона, и необходимость контроля за электролитами крови больных на эплереноне в официальных показаниях к применению была обозначена, как обязательная. Более того, мета-анализ исследований эплеренона в сравнении со «старыми» АМКР (спиронолактоном и канреноном) показал, что с позиций клинической эффективности и экономической доступности спиронолактон показывает даже лучшие результаты, чем эплеренон [13].

Последующие исследования спиронолактона показали его высокую эффективность не только при тяжелых (III–IV NYHA), но и при начальных (I–II NYHA) стадиях ХСН [14].

Результаты исследований RALES и ряда последующих работ заставили врачей по-новому оценить спиронолактон и взглянуть на него не только как на вспомогательный калийсберегающий диуретик, но и как на обязательное патогенетическое средство, которое в сочетании с иАПФ способствует существенному улучшению качества и прогноза жизни пациентов с систолической ХСН. Эта вторая волна признания спиронолактона оказалась настолько сильной, что в некоторых клиниках приводила к бесконтрольному злоупотреблению большими дозами препарата (более 50 мг/сут.) и, как следствие, к росту эпизодов гиперкалиемии и внутрибольничной летальности [15]. Исследование RALES в действительности стало поворотным в судьбе спиронолактона: если в Европейских Рекомендациях по лечению ХСН 1997 года спиронолактон позиционировался исключительно как калийсберегающий диуретик [16], то уже в Рекомендациях 2001 (сразу после RALES) года целью назначения 25–50 мг спиронолактона (совместно с иАПФ) становится снижение заболеваемости и смертности больных ХСН III–IV NYHA [17]. В дальнейшем «значимость» спиронолактона в лечении систолической ХСН только нарастала: в Рекомендациях 2005 и 2008 гг. класс и уровень позиционирования препарата обозначались как IB [18, 19]; с 2012 года – как IA с формулировкой «добавить при недостаточном эффекте иАПФ и ББ» [20]; с 2021 года – IA всем больным ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в составе комплексной квадротерапии [21].

Однако несмотря на всю очевидность обязательного применения АМКР в составе комплексной терапии больных ХСН, результаты отечественного 20-летнего эпидемиологического исследования ЭПОХА показали, что к 2017 г. даже среди больных тяжелой ХСН III–IV NYHA частота приема АМКР составляла всего 25,3%, что существенно меньше, чем прием иАПФ/БРА – 92,7% или ББ – 75,3% [22]. Анализируя возможные

причины недостаточного приема АМКР в реальной практике, авторы выделяют прежде всего низкую приверженность врачей и больных к полифармации больных ХСН. И первой «жертвой» такого взгляда на лечение становится «третий в ряду» после иАПФ и ББ препараты – АМКР. Это очевидное заблуждение является следствием субъективного фактора – недостаточной информированности врачей о безальтернативности комплексного подхода к лечению ХСН и той роли, которую играют АМКР.

Однако существуют и объективные причины. В первую очередь – это изменение эпидемиологической парадигмы сердечной недостаточности в пользу больных с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ), число которых среди всей популяции больных ХСН к настоящему времени уже превышает 50%, а по данным отечественных исследователей – даже 70% [23]. По сути, речь идет о новой эпидемии – эпидемии СНсФВ и новая, уже третья волна интереса к спиронолактону ассоциирована с ним, как с патогенетическим средством лечения уже СНсФВ.

Ведущей гипотезой развития СНсФВ в настоящее время признана патофизиологическая модель, когда сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертония с гипертрофией ЛЖ, ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ряд других индуцируют и поддерживают в организме хронический низкоинтенсивный, провоспалительный статус, приводящий к развитию диффузного реактивного фиброза в миокарде ЛЖ, росту камерной жесткости и, как следствие, диастолической дисфункции (ДД) [24]. Теоретически подавление избыточного фиброза миокарда с помощью иАПФ или БРА должно было решить проблему лечения СНсФВ, однако исследования с разными препаратами этих классов [25–27] не показали их достаточного клинического эффекта. Причина этого неуспеха, вероятно, кроется в недостатке антифибротической «мощности» одних только иАПФ или БРА, которой не хватает для устранения избытка коллагена в миокарде – главной патоморфологической основы ДД. Очевидным решением этой проблемы могло стать объединение антифибротических усилий блокаторов ренин–ангиотензинной системы и АМКР. Доказательства правильности такого подхода к лечению больных СНсФВ нам удалось получить в ходе сравнительного исследования комбинации кандесартан + спиронолактон в дозах 32 мг и 25 мг соответственно против монотерапии кандесартаном 32 мг [28]. В исследование было включено 69 больных с клиническими признаками ХСН II–III класса по NYHA, ФВЛЖ >45% и отчетливым так называемым «фиброзным фенотипом», который проявлялся у них наличием гипертрофии ЛЖ концентрического типа (57%), псевдонармальным/рестрик-



И НЕВАЖНО  
СКОЛЬКО  
СТУПЕНЕК...

 **Верошпирон**  
СПИРОНОЛАКТОН

Калийсберегающий диуретик

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ  
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПERTЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ  
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ\*



**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

\*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь  
с полной инструкцией по применению препарата

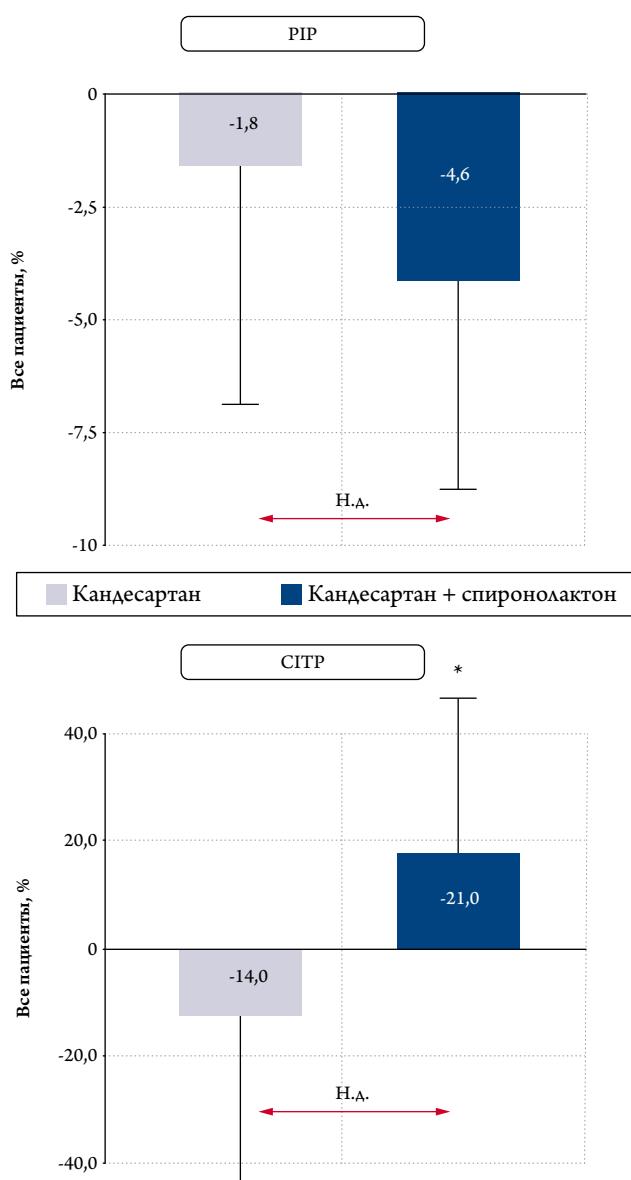


**ГЕДЕОН РИХТЕР**

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,  
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН№012681/01 от 14.05.2019  
капсулы 50 и 100 мг – ПН№011953/01 от 05.09.2019  
Инструкция по медицинскому применению препарата  
Верошпирон.

**Рисунок 4. Динамика биохимических маркеров баланса коллагена на фоне терапии кандесартаном и кандесартаном + спиронолактон**



\* –  $p < 0,1$ . PIP – С-концевой пропептид проколлагена I (маркер внеклеточного синтеза коллагена I), CITP – С-концевой телопептид коллагена I (маркер внеклеточного распада коллагена I) [28].  
Н.д. – не достоверно.

тивным типом диастолического наполнения ЛЖ (среднее значение E/A составило  $1,29 \pm 0,10$ ) и/или с повышенным уровнем NTproBNP [403 (212;1011) пг/мл]. Убедительным маркером «фиброзного фенотипа» СНсФВ является высокий (выше 13 ед.) уровень E/e', который у наших больных достигал  $13,5 \pm 1,0$  ед. Сравнение двух тактик терапии спустя 24 недели лечения показало статистически значимое превосходство комбинации кандесартан+спиронолактон по всем клиническим, гемодинамическим и биохимическим показателям, особенно по улучшению баланса коллагена (росту соотно-

шения MMP-1/TIMP-1) (рис.4), свидетельствующему о достижении достоверного регресса фиброза только в присутствии спиронолактона.

Близкие к нашим результаты были получены в исследовании F. Edelmann et al. Aldo-DHF [29], в котором изучалась эффективность влияния 25 мг спиронолактона в дополнение к базовой терапии иАПФ на диастолическую функцию и толерантность к физической нагрузке больных СНсФВ. Несмотря на отсутствие прироста дистанции 6-минутного теста ходьбы, в группе спиронолактона отмечалось статистически значимое улучшение показателей диастолической функции на фоне снижения индекса массы миокарда ЛЖ и уровня NTproBNP, что подтверждает выраженное антифибротическое действие спиронолактона.

Способность положительно влиять на баланс коллагена и уменьшать выраженность фиброза миокарда при применении комбинации блокатора РААС со спиронолактоном легла в основу организации и проведения полномасштабного независимого РКИ пациентов с СНсФВ, получившего название Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (TOPCAT) [30]. В это исследование было включено 3 445 больных из США, Канады, Аргентины, Бразилии, России и Грузии с симптомами ХСН, ФВЛЖ >45% и наличием одного из двух критериев: анамнеза госпитализации по поводу декомпенсации ХСН за последние 12 месяцев (критерий I), повышенного уровня NTproBNP:  $\geq 360$  пг/мл при синусовом ритме или  $>900$  пг/мл при мерцательной аритмии (критерий II). На фоне оптимальной медикаментозной терапии с применением блокаторов РААС больные были рандомизированы в подгруппу, получающую спиронолактон в дозе от 15 до 45 мг/сут. или в подгруппу плацебо спиронолактона.

Основное исследование длилось в среднем 3,3 года и показало в целом статистически нейтральный результат. Однако дополнительный анализ, проведенный после завершения основного исследования, показал, что в 4 американских странах применение спиронолактона сопровождалось достоверным снижением комбинированной первичной точки (сердечно-сосудистой смерти, реанимации после остановки сердца и госпитализации из-за декомпенсации ХСН) в отличие от России и Грузии, где первичная точка достоверно не снижалась. Причин этого различия было несколько [31], однако наиболее объективным объяснением того, что среди больных американского континента отмечалось достоверное на 18% ( $p=0,026$ ) снижение риска первичной точки, а подгруппе больных, включенных в исследование из России и Грузии – нет (10%,  $p=0,58$ ), очевидно является преобладание у американских больных выраженных стадий фиброза и исходно более выражен-

ной АД. Косвенным подтверждением этой причины является то, что более половины американских больных (56,4%) включались в исследование по критерию высокого уровня NTproBNP, в то время как в России и Грузии таких было всего 12,4% и основным критерием включения для них были анамнестические указания на госпитализацию из-за СН (87,6%). Повышенный уровень NTproBNP практически гарантирует наличие у больного с СНсФВ выраженной АД, как последствия избыточного фиброза миокарда (фиброзного фенотипа), при котором комбинация блокатора РААС со спиронолактоном воздействует на развитый фиброзный субстрат и реализует себя в положительном прогностическом действии. Анамнестические указания на госпитализацию из-за СН без доказанного высокого уровня NTproBNP, напротив, не дают гарантии наличия у больного СНсФВ достаточного фиброзного субстрата, и поэтому не гарантируют прогностической эффективности комбинации блокатора РААС+АМКР.

«Правильный» отбор больных для патогенетической терапии спиронолактоном с фокусом на пациентах с преобладающим фиброзным фенотипом СНсФВ позволил бы избежать ошибок в трактовке результатов TOPCAT и двусмысленностей при их обсуждении. В комментариях по результатам этого исследования M. Pfeffer и E. Braunwald отметили, что «... этот препарат (спиронолактон – прим.автора) является универсальным, недорогим и, как правило, хорошо переносится, хотя необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов и креатинина для выявления случайного развития гиперкалиемии и нарушения функции почек...» [31].

С учетом ошибки отбора больных в TOPCAT в настоящее время организовано и проходит новое РКИ со спиронолактоном под названием SPIRRIT [32], в котором обязательным критерием для включения является повышенный ( $> 300$  пг/мл) уровень NTproBNP. Результаты этого РКИ должны поставить окончательную точку в официальном вопросе первостепенности применения спиронолактона в лечении больных СНсФВ.

На сегодняшний же день мы имеем лишь два зарегистрированных препарата для лечения больных ХСН, применение которых не зависит от величины ФВЛЖ: АРНИ (валсартан/сакубитрил) и ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2) эмпаглифлозин [33, 34]. Оба препарата позиционируются, как универсальные средства терапии для больных СНсФВ [35], прекрасно сочетаются со спиронолактоном, не сопровождаясь негативными побочными эффектами, особенно гиперкалиемией [36]. Определенным «залогом» того, что спиронолактон также войдет в число официально зарегистрированных терапевти-

ческих средств по данному показанию является их позиция в последних Рекомендациях АНА/ACC/HFSA 2022 года, в которых АМКР обозначены, как препараты для применения при СНсФВ с IIb классом и уровнем доказанности [37]. Повышение класса и уровня доказанности для АМКР, возможно, случится после завершения в 2022 году исследования SPIRRIT.

Таким образом, 70-летняя история открытия альдостерона – ключевого гормона РААС, а потом и спиронолактона – препарата, блокирующего действие альдостерона, является наглядным примером того, как результаты фундаментальных исследований, отталкиваясь друг от друга, последовательно открывают новые грани биологических законов, что находит применение в реальной клинической практике.

Спиронолактон, созданный для блокады рецепторов к альдостерону, в раннем периоде рассматривался исключительно как препарат регуляции водно-солевого обмена в дистальной части почечного клубочка, усиления безопасного диуреза и нормализации давления, не случайно, первым его названием был «калийсберегающий диуретик». Обнаружение мембранных рецепторов к альдостерону на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитах и особенно фибробластов ознаменовало наступление нового этапа использования этого препарата в клинической практике, поскольку открывало новые перспективы для его применения – лечение больных резистентной гипертонией и, в поддержку ускользающего действия ингибиторов АПФ, лечение систолической формы ХСН. Очевидно, что новое название антагонист альдостерона – более соответствовало пониманию механизмов действия спиронолактона. Наконец, смена парадигмы сердечной недостаточности в сторону превалирования ее диастолического фенотипа, в основе которого лежит избыточный диффузный фиброз миокарда, обозначила новые горизонты для использования спиронолактона, в качестве мощного самостоятельного антифибротического средства, блокирующего весь комплекс эндо- и паракринных эффектов альдостерона. Судя по всему, мы находимся у основания третьей волны применения спиронолактона – уже как антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Разумеется, три возраста – это не предел для спиронолактона и в ближайшем будущем нас ждут новые фундаментальные открытия, которые очернят новые перспективы, новые возможности применения, и вероятно, новые формы этого препарата.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1955;45(1):3–17. PMID: 13233623
- Wehling M, Eisen C, Christ M. Aldosterone-specific membrane receptors and rapid non-genomic actions of mineralocorticoids. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1992;90(1):C5–9. DOI: 10.1016/0303-7207(92)90092-K
- Goncharov P.P. Aldosterone and cardiovascular function (to the 50<sup>th</sup> anniversary of the discovery of aldosterone). *Problems of Endocrinology*. 2004;50(6):29–32. [Russian: Гончаров П.П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона). Проблемы эндокринологии. 2004;50(6):29–32]. DOI: 10.14341/probl11621
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA*. 1995;273(18):1450–6
- Braunwald E. ACE Inhibitors – A Cornerstone of the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(5):351–3. DOI: 10.1056/NEJM199108013250508
- Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., Chelmakina S.M. Are angiotensin converting enzyme inhibitors able to effectively control the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the long-term treatment of chronic heart failure? *Kardiologiya*. 1999;39(2):27–34. [Russian: Мареев В.Ю., Сквортцов А.А., Челмакина С.М. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин–ангиотензин–альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? Кардиология. 1999;39(2):27–34]
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren L, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *Journal of Endocrinology*. 1981;91(3):457–65. DOI: 10.1677/joe.0.0910457
- Skvortsov A.A. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with chronic heart failure and myocardial infarction: a modern view of the old problem. *Russian Medical Journal*. 2017;25(4):257–64. [Russian: Сквортцов А.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему. Русский Медицинский Журнал. 2017;25(4):257–64]
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709–17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
- Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Related to Hypo- and Hyperkalemia in Patients with Severe Heart Failure Treated with a Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):573–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAIL-URE.114.001104
- Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction ≤30%. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8(3):295–301. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.11.008
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
- Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N et al. Eplerenone Is Not Superior to Older and Less Expensive Aldosterone Antagonists. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(8):817–25. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.018
- Vizardi E, Nodari S, Caretta G, D'Aloia A, Pezzali N, Faden G et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014;347(4):271–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829dd6b1
- Jurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
- The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 1997;18(5):736–53. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015339
- Remme W. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2001;22(17):1527–60. DOI: 10.1053/euhj.2001.2783
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal*. 2005;26(11):1115–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi204
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal*. 2008;29(19):2388–442. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn309
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. 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. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ошепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22–8]
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. Кардиология. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(3):211–7. DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00039-2
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450

27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
28. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263-75]
29. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781–91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
31. Pfeffer MA, Braunwald E. Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Reflections on Its Treatment with an Aldosterone Antagonist. *JAMA Cardiology*. 2016;1(1):7–8. DOI: 10.1001/jamocardio.2015.0356
32. Uppsala University. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, SPIRRIT-HFPEF. ClinicalTrials.gov ID: NCT02901184. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02901184>. 2021.
33. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
34. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
35. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022; heartjnl-2021-319605. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319605
36. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(12):1129–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.029
37. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
38. Ovchinnikov A.G., Baldina O.N., Serbul V.M., Ageev F.T. Aldosterone is one of the main factors of fibrosis stimulation. Is it possible to fight this? *Atmosfera. Cardiology*. 2005;3:12–9. [Russian: Овчинников А.Г., Балдина О.Н., Сербул В.М., Агеев Ф.Т. Альдостерон – один из основных факторов стимуляции фиброза. Можно ли с этим бороться? Атмосфера кардиология. 2005;3:12-9]

Бойцов С.А.<sup>1</sup>, Шахнович Р.М.<sup>1</sup>, Терещенко С.Н.<sup>1</sup>, Эрлих А.Д.<sup>2</sup>, Кукава Н.Г.<sup>1</sup>, Певзнер Д.В.<sup>1</sup>, Рытова Ю.К.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА РЕГИОН-ИМ

<b>Цель</b>	Изучить распространенность гиперлипидемии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации, оценить соответствие гиполипидемической терапии, назначаемой при выписке, клиническим рекомендациям, определить число пациентов, которым показано назначение комбинированной липидснижающей терапии для достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).
<b>Материал и методы</b>	РЕГИОН-ИМ – Российский реГИстр Острого инФаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. У всех пациентов при поступлении в стационар проводилось определение уровня общего холестерина (ОХС) в плазме крови и ХС ЛНП. При анализе назначаемой липидснижающей терапии оценивали в том числе интенсивность лечения.
<b>Результаты</b>	В исследование были включены 3 620 пациентов, из них гиперлипидемия выявлена при поступлении у 62,4%. Средний уровень ОХС при поступлении составил 5,29 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,35 ммоль/л. При выписке 95,4% пациентов после перенесенного ИМ была продолжена или назначена терапия статинами, эзетимиб был назначен 1,22% пациентов. Пациенты с крайне высоким уровнем ХС ЛНП >5 ммоль/л составили 10,7% от числа лиц с гиперлипидемией. Добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП ≤1,4 ммоль/л на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом у данных пациентов невозможно, им показано назначение препаратов из группы ингибиторов PCSK9.
<b>Заключение</b>	По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ отмечается высокая частота гиперлипидемии у пациентов с острым ИМ. Несмотря на большое количество исследований, доказавших необходимость достижения низкого уровня ХС ЛНП, хорошую переносимость и безопасность эзетимиба и препаратов из группы ингибиторов PCSK9, частота назначения комбинированной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой. Учитывая данные, полученные в ходе симуляционного исследования, проведенного в Швеции, и результаты, полученные в регистре РЕГИОН-ИМ, большому количеству пациентов показано назначение ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной терапии, как наиболее мощного в настоящее время вида липидснижающей терапии, позволяющей в большинстве случаев достигнуть целевых значений уровня ХС ЛНП.
<b>Ключевые слова</b>	Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; гиперлипидемия; гиполипидемическая терапия
<b>Для цитирования</b>	Boytssov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Kukava N.G., Pevsner D.V. et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. Kardiologija. 2022;62(7):12–22. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(7):12–22]
<b>Автор для переписки</b>	Рытова Юлия Константиновна. E-mail: rytova_julia@mail.ru

Болезни системы кровообращения являются основной причиной смертности в большинстве стран мира. В нашей стране со значительным отрывом они занимают первое место среди причин инвалидности и смертности. Одно из лидирующих мест по причинам смерти занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Росстата, в России в 2020 г. от ИБС умерли 508 657 человек,

из которых 58 079 – от инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на то что за последнее десятилетие возможности лечения пациентов с ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения [1, 2], краткосрочный и долгосрочный прогнозы после ИМ остаются неблагоприятными.

Ключевым звеном атерогенеза, лежащего в основе ИБС и ИМ, является накопление в стенке артерии холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а стойкое снижение его уровня в плазме крови приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Повышение уровня ХС в плазме крови было отнесено к основным факторам риска развития ИБС уже в первых отчетах Фрамингемского исследования, которое началось в 1948 г. [4]. Тогда же было продемонстрировано, что риск развития ИБС у пациентов с уровнем ХС более 6,76 ммоль/л был в 2 раза больше, чем у пациентов с уровнем ХС менее 5,72 ммоль/л [5]. Снижение уровня ХС в плазме крови является одной из важнейших составляющих вторичной профилактики ИБС.

Российский регистр острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование, исключающее любое вмешательство в клиническую практику. Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения пациентов с острым ИМ в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах (через 6 и 12 мес после установления диагноза ИМ). Одна из важных задач регистра – изучение нарушений липидного обмена у пациентов с ИМ в Российской Федерации, назначаемой им гиполипидемической терапии и сопоставление полученных результатов с аналогичными данными международных исследований [6].

Целями этого исследования, основанного на анализе данных, полученных в ходе регистра РЕГИОН-ИМ, являются изучение распространенности гиперлипидемии у пациентов с ИМ в Российской Федерации, оценка ответствия гиполипидемической терапии, назначаемой при выписке, клиническим рекомендациям, а также прогнозирование числа пациентов, которым показано назначение комбинированной липидснижающей терапии для достижения целевых уровней ХС ЛНП.

## Материал и методы

РЕГИОН-ИМ – Российский реестр Острого инфаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование. В регистр включаются все пациенты, госпитализированные в стационары с 1-го по 10-е число каждого месяца с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов – ЕОК (2018 г.).

Включение пациентов в исследование проводится после подписи пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных.

Данная программа была разработана и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российской ГОСТом по надлежащей клинической практике. В ходе исследования планируется сбор персональных данных пациентов. В силу наблюдательного характера исследования протокол программы, карта пациента, информация, предоставляемая пациентам, не должны получать одобрения Минздрава России, Совета по этике при Минздраве России.

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». В индивидуальную регистрационную карту вносятся следующие данные: контактная информация; демографические характеристики; масса тела, рост; социальный статус; перенесенные, сопутствующие заболевания; сведения о настоящем случае ИМ (время возникновения первых симптомов; время первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар; данные объективного осмотра, гемодинамические параметры на момент госпитализации); клинические признаки и симптомы; данные лабораторных исследований при поступлении и в первые 24 ч госпитализации; результаты инструментальных методов исследования (электрокардиография, эхокардиография, компьютерная томографическая ангиография, стресс-тест); данные коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства – ЧКВ; в случае проведения коронарного шунтирования – дата операции, число шунтов; сведения о тромболитической терапии; лекарственная терапия (принимаемая пациентом на момент госпитализации, полученная на этапе догоспитальной помощи, проводимая в стационаре); клинические исходы в период стационарного лечения. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр.

У всех пациентов при поступлении в стационар берутся образцы венозной крови, в том числе с целью определения уровня общего ХС (ОХС) в плазме крови и ХС ЛНП. Критериями гиперлипидемии считаются уровень ОХС более 5 ммоль/л или ХС ЛНП более 3 ммоль/л [7]. При расчете уровня ХС у пациентов, которые принимали статины на момент госпитализации, используется коэффициент поправки 1,3 [8]. При анализе назначаемой липидснижающей терапии оценивается также интенсивность лечения. Высокоинтенсивными считаются следующие варианты гиполипидемической терапии: статины в высоких дозах (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут, симвастатин 40–80 мг/сут, пита-вастатин 2–4 мг/сут), комбинированная терапия статинами и эзетимибом, назначение ингибиторов PCSK9.

Симуляционное исследование – определение уровня ХС ЛНП, при котором невозможно достижение целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л на фоне комбиниро-

ванной терапии статинами и эзетимибом, с целью оценки доли пациентов, нуждающихся в максимально интенсивной липидснижающей терапии и назначении ингибиторов PCSK9. При расчетах мы исходили из того, что при назначении статинов в высоких дозах можно ожидать снижение уровня липидов максимально на 60%, при добавлении к терапии эзетимиба – дополнительно еще на 20% [8].

Из приведенных расчетов следует, что при исходном уровне ХС ЛНП более 5 ммоль/л добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л без назначения ингибиторов PCSK9 невозможно.

Применялись следующие статистические методы для обработки данных: описательная статистика (математическое ожидание, среднеквадратичное отклонение, медиана, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из индивидуальных регистрационных карт пациентов; доверительная оценка параметров (математическое ожидание, стандартное отклонение – SD), позволяющая оценивать исследуемые параметры с заданной надежностью; статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24.

Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение, ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Для выявления влияния различных факторов на уровень ХС ЛНП применялся непараметрический метод Манна–Уитни. Для сравнения частоты приема статинов в группах пациентов с факторами риска и сопутствующими заболеваниями использовался z-тест для пропорций. В ряде случаев для сравнения средних значений в группах применяли t-критерий.

## Результаты

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследовании принимают участие 86 стационаров, входящих в «инфарктную сеть» в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (всего 41 регион Российской Федерации). За период с 01.11.2020 г. по 30.10.2021 г. в регистр РЕГИОН-ИМ было включено 3 620 пациентов, 70% от общего числа пациентов составили мужчины. Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил 60 лет, женщин – 71 год. У 17,5% пациентов в анамнезе был ИМ, у остальной когорты больных ИМ был диагностирован впервые. Пациенты с ИМпСТ составили 74% от всей когорты. У 33,7% пациентов была

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=3 620)**

Показатель	Значение
Средний возраст всех пациентов, годы (min–max)	63,01 (18,93–97,24)
Мужчины, %	70,0
Женщины, %	30,0
Средний возраст мужчин, годы (min–max)	60,01 (18,93–95,63)
Средний возраст женщин, годы (min–max)	71 (24,76–97,24)
Пациенты без предшествующего ИМ в анамнезе, %	81,8
Пациенты с повторным ИМ, %	17,5
Курящие пациенты, %	39,2
Пациенты с артериальной гипертензией, %	82,8
Пациенты со стенокардией, %	33,7
Пациенты с ХСН, %	24,3
Пациенты с повышенным ИМТ, %	42,7
Пациенты с ожирением, %	34,1
Пациенты с отягощенной наследственностью по ИБС, %	18,9
ИМпСТ, %	74

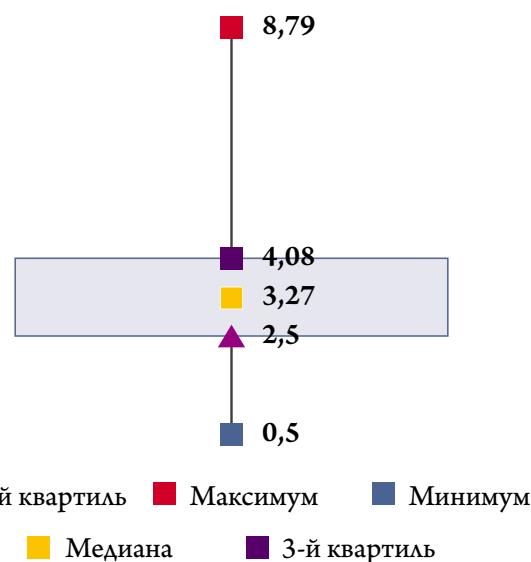
ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

ранее диагностирована стенокардия, 18,9% пациентов имели отягощенный анамнез, 82,8% пациентов страдают артериальной гипертензией, ожирением – 34,1% (табл. 1).

### Уровень холестерина и частота гиперлипидемии

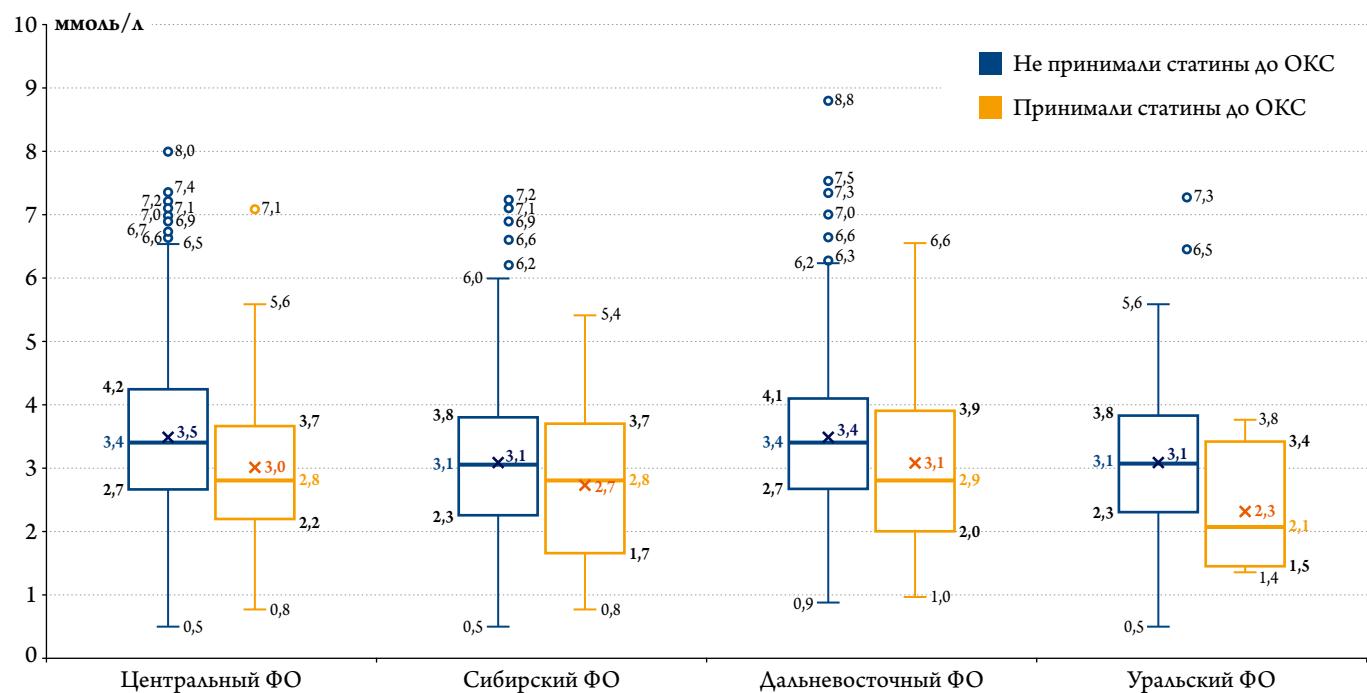
Средний уровень ОХС у пациентов, включенных в исследование, при поступлении составил 5,29 ммоль/л (диапазон 4,3–6,1 ммоль/л), ХС ЛНП –

**Рисунок 1. Распределение пациентов по уровню ХС ЛНП (в ммоль/л)**



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 2. Уровень ХС ЛНП у пациентов в федеральных округах (ФО) в зависимости от приема статинов до развития ОКС (в ммоль/л)

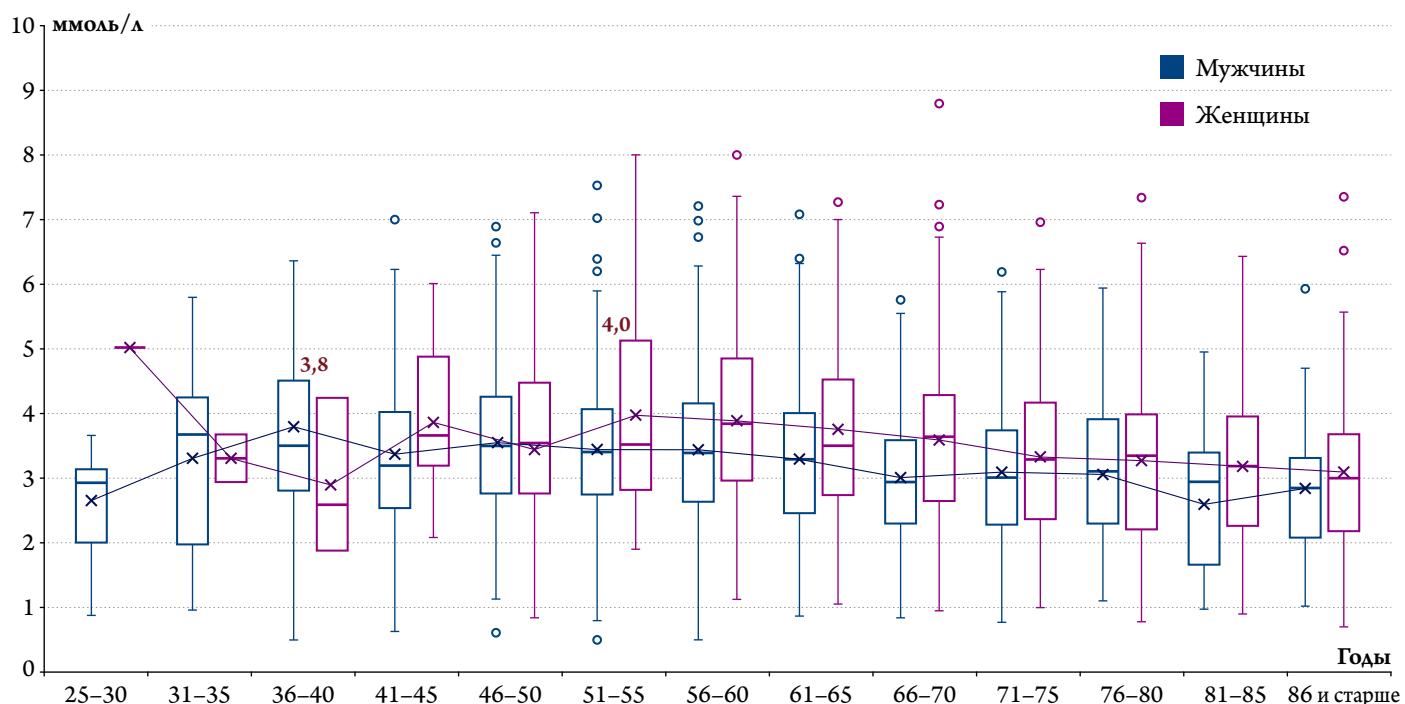


ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ОКС – острый коронарный синдром.

3,35 ммоль/л (диапазон 2,0–4,1 ммоль/л). Распределение пациентов по уровню ХС ЛНП представлено на рис. 1 и рис. 2. Уровень ХС ЛНП >2,5 ммоль/л наблюдался у 75% госпитализированных пациентов,

более 50% пациентов при поступлении имели уровень ХС ЛНП >3,37 ммоль/л. Лишь у 5% госпитализированных пациентов уровень ХС ЛНП был не выше 1,4 ммоль/л.

Рисунок 3. Уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) в зависимости от возраста и пола



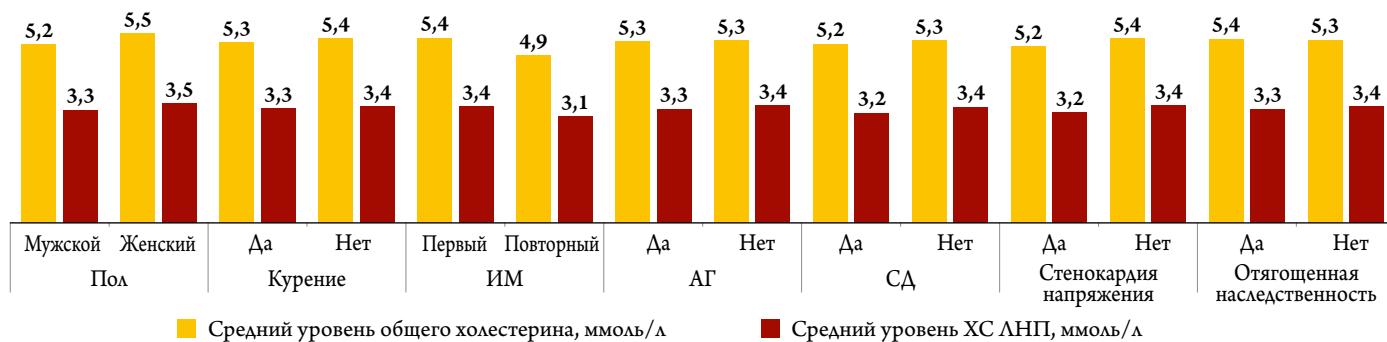
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Средний уровень ХС ЛНП у женщин, получавших гиполипидемическую терапию, составил 3,1 ммоль/л, у женщин, которые не принимали статины, – 3,6 ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП у мужчин, получавших гиполипидемическую терапию, составил 2,9 ммоль/л, у мужчин, которые статины не принимали, – 3,3 ммоль/л.

Наиболее высокий уровень ХС ЛНП среди всех пациентов, госпитализированных с ИМ, был выявлен в возрастной группе 51–55 лет у женщин (4,0 ммоль/л) и в группе 36–40 лет у мужчин (3,8 ммоль/л). Можно отметить, что имеется тенденция к росту уровня ХС ЛНП у пациентов до 65 лет с последующим некоторым снижением у пациентов старше 70 лет (рис. 3).

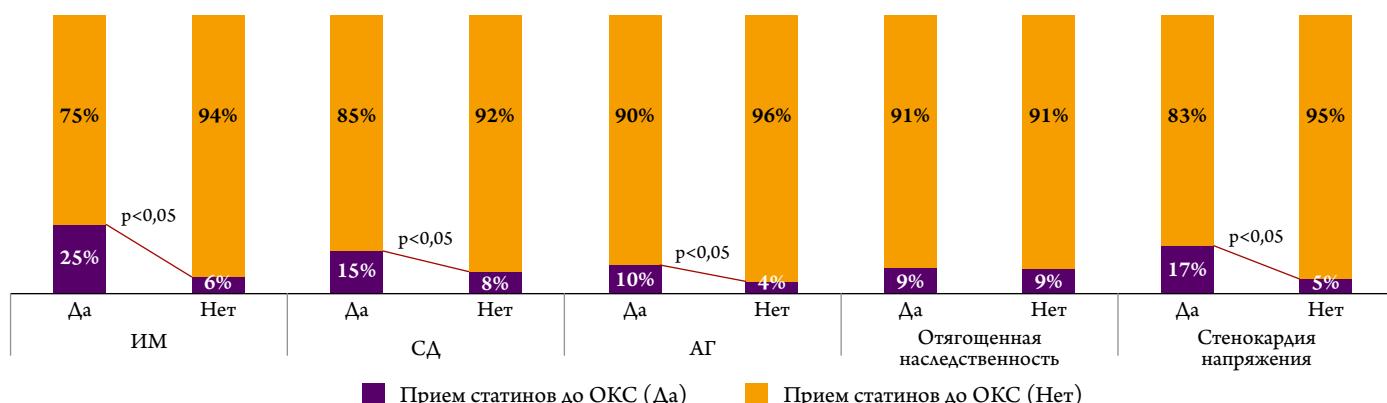
Влияние факторов риска развития ИБС на липидный состав крови у пациентов с ИМ отображено на рис. 4. Статистически значимых различий между уровнем ХС у курящих и некурящих пациентов, у пациентов с отягощенной наследственностью и без нее, с наличием артериальной гипертензии и без нее не получено. С помощью непараметрического метода Манна–Уитни выявлено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с повторным ИМ ( $p<0,001$ ), стенокардией напряжения ( $p<0,001$ ) и сахарным диабетом ( $p=0,004$ ).

Рисунок 4. Уровни липидов у пациентов с факторами риска развития ИБС и сопутствующими заболеваниями (в ммоль/л)



ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 5. Прием статинов до госпитализации в зависимости от факторов риска и сопутствующих заболеваний



ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

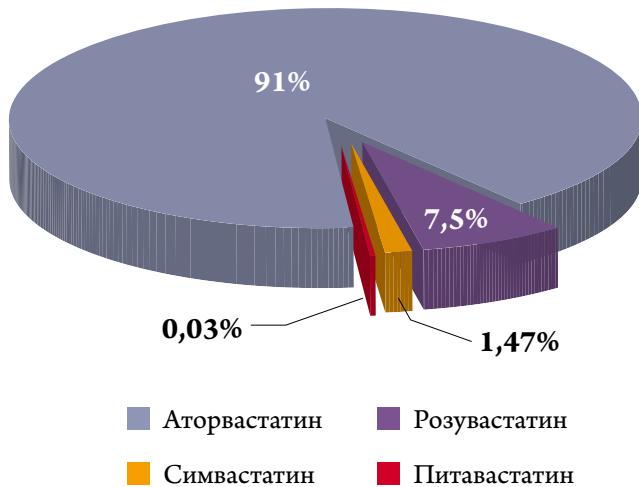
по сравнению с пациентами без указанных заболеваний в анамнезе. Однако в абсолютных значениях средний уровень ХС ЛНП мало различался между группами. Статины при поступлении принимали 13% пациентов из всей когорты, 25% пациентов с ИМ в анамнезе и 17% пациентов со стабильной ИБС (рис. 5).

Среди всех пациентов, включенных в исследование, гиперлипидемия была выявлена при поступлении у 62,4%.

#### Гиполипидемическая терапия

При выписке из стационара у 95,4% пациентов после перенесенного ИМ была продолжена или назначена терапия статинами. При этом 91% пациентов получали аторвастатин (рис. 6). Большинству пациентов была назначена высокointенсивная терапия статинами. При этом 96% пациентов, которым был назначен аторвастатин, препарат был назначен в дозах  $\geq 40$  мг/сут. Среди пациентов, получавших розувастатин, 92% получали препарат в дозе  $\geq 20$  мг/сут. Все, кому был назначен симвастатин, получали его в дозе  $\geq 40$  мг/сут, питавастатин назначался в дозе  $\geq 2$  мг/сут. Эзетимиб был назначен только 9 (1,22%) пациентам; это небольшая выборка, недостаточная для предварительных выводов.

Рисунок 6. Назначение статинов во время госпитализации



#### Симуляционное исследование

Даже при условии приверженности пациентов к назначаемой при выписке терапии статинами в максимальных дозах ряд пациентов не достигли целевых уровней ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л в связи с ограниченными возможностями липидснижающего эффекта препаратов.

Для оценки доли пациентов, нуждающихся в максимально интенсивной комбинированной липидснижающей терапии, которая в настоящее время предполагает назначение трех групп препаратов – статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9, нами проведено симуляционное исследование. В результате выполненных расчетов получены данные, согласно которым у пациентов, ранее не получавших гиполипидемическую терапию, при исходном уровне ХС ЛНП более 5 ммоль/л добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом априори невозможно.

Среди пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, пациенты с крайне высоким уровнем ХС ЛНП  $>5$  ммоль/л составили 10,7% от числа пациентов с гиполипидемией. Этим пациентам показано назначение препаратов из группы ингибиторов PCSK9.

#### Отдаленные результаты гиполипидемической терапии

На начало февраля 2022 г. получены предварительные данные об уровне ХС ЛНП у пациентов спустя 6 мес после ИМ. В протокол нашего исследования не входила оценка динамики уровня ХС в отдаленном периоде, в связи с чем уровень ХС ЛНП через 6 мес после включения в регистр удалось выяснить лишь у 218 пациентов посредством телефонных контактов.

Среди 218 пациентов целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии был достигнут лишь у 23%. При этом среди пациентов, принимавших монотерапию статинами, целевой уровень ХС

был достигнут у 21%, а в группе пациентов, получавших комбинированную терапию статин + эзетимиб, – у 44%, однако таких было очень мало.

Среди 218 пациентов, у которых удалось получить данные об уровне ХС ЛНП на момент мониторинга в 6 мес, 86% получали терапию статинами в высоких дозах, 14% в невысоких дозах.

#### Обсуждение

##### Уровень холестерина

Только 25% пациентов, включенных в исследование, имели приемлемый (но не идеальный) уровень ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л, у 50% пациентов был очень высокий уровень ХС ЛНП  $>3,27$  ммоль/л, у 25% пациентов – экстремально высокий уровень ХС ЛНП  $>4,08$  ммоль/л. Уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л был лишь у 5% пациентов.

По данным регистра ОКС, проводившегося во Франции, Pharmacoepidemiologic General Research eXtension (PGRx), средний уровень ХС ЛНП у пациентов с ИМ при поступлении был значительно ниже, чем у пациентов в нашем исследовании (3,35 ммоль/л), и составил 2,9 ммоль/л, а число пациентов с ХС ЛНП  $\geq 5$  ммоль/л оказалось более чем в 2 раза меньше – всего 4,6% [9]. Для оценки эффективности вторичной профилактики после перенесенного ИМ в Германии был организован регистр PATIENT-CARE. На момент включения в исследование средний уровень ХС ЛНП у пациентов после перенесенного ОКС был также ниже, чем в нашем исследовании –  $2,49 \pm 0,83$  ммоль/л [10]. По данным крупного Польского регистра TERCET, уровень ХС при поступлении у пациентов, госпитализированных с ОКС, был выше, чем во Франции и Германии, но ниже, чем у пациентов, включенных в наш регистр. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов с ИМпST составил 3 ммоль/л, у пациентов с ИМбпST – 2,69 ммоль/л [11]. По данным Американского регистра ОКС MAINTAIN, средний уровень ХС ЛНП у пациентов при поступлении составлял 2,6 ммоль/л [12].

Можно предположить, что более высокий уровень ХС у пациентов с ИМ в Российской Федерации в сравнении с США и странами Европы в значительной степени обусловлен особенностями питания. В отличие от указанных стран в России в рационе больше насыщенных животных жиров, богатых ХС, меньше рыбы и овощей. Как следствие, высокий уровень заболеваемости и смертности по причине ИБС/ИМ и других проявлений атеросклероза. Кроме того, данные различия обусловлены более низкой частотой приема статинов у пациентов в Российской Федерации. Это следует из представленных данных о том, что лишь 25% пациентов с факторами риска или установленным ранее диагнозом ИБС в анамнезе получали статины на догоспитальном этапе. Кроме того, нельзя до конца исключить влияние генетических особенностей на уровень ХС у пациентов в разных странах.

Полученные нами данные о том, что наиболее высокий уровень ХС ЛНП у мужчин отмечается в более раннем возрасте (36–40 лет), чем у женщин (51–55 лет), коррелируют с результатами проведенных ранее исследований. По данным крупного популяционного исследования, проведенного в США, уровень ХС ЛНП у мужчин в возрасте от 20 до 59 лет был выше, чем у женщин той же возрастной группы, в то время как среди пациентов старше 60 лет уровень ХС был выше у женщин. Значительное повышение уровня ХС ЛНП у женщин наблюдалось после 50 лет [13]. Такое закономерное повышение уровня ХС плазмы крови у женщин после 50 лет обусловлено наступлением менопаузы, которая существенным образом влияет на развитие гиперлипидемии [14, 15].

Тенденция к снижению уровня ХС в пожилом возрасте, которая зафиксирована в нашем регистре, была продемонстрирована также в ряде других исследований [16, 17]. Снижение уровня ОХС и ХС ЛНП у пациентов пожилого, особенно старческого возраста, может быть обусловлено рядом факторов, связанных как непосредственно с процессом старения, так и с патологическими состояниями. Старческая астения, заболевания пищеварительного тракта, мал运转риция – алиментарные факторы, приводящие к снижению поступления в организм экзогенного ХС [16]. К снижению синтеза эндогенного ХС приводят онкологические заболевания, заболевания печени, а также сочетание нескольких патологических состояний и хронических заболеваний [18].

## Гиполипидемическая терапия

Уровень ХС ЛНП в регистре РЕГИОН-ИМ у пациентов с повторным ИМ, стенокардией и сахарным диабетом при поступлении был достоверно ниже, чем у пациентов без данных заболеваний, однако в абсолютных значениях мало различался между группами. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют, что ряд пациентов с факторами риска и отягощенным анамнезом по ИБС принимали статины на догоспитальном этапе, а с другой стороны, доля таких пациентов была незначительной, а интенсивность гиполипидемической терапии низкой.

Только 25% пациентов с ИМ в анамнезе получали статины на момент индексной госпитализации. Это свидетельствует о том, что несмотря на наличие абсолютных показаний к проведению интенсивной гиполипидемической терапии, в клинической практике пациенты с установленным ранее диагнозом ИБС в большинстве случаев либо не получают липидснижающую терапию на амбулаторном этапе, либо интенсивность данной терапии недостаточна. Речь, очевидно, идет как о невысокой частоте назначения препаратов, так и о низкой приверженности к терапии. По данным Французского регистра Research eXtension (PGRx), среди пациентов, у которых были показания к приему ли-

пидснижающей терапии до индексного события, 75% принимали статины на момент госпитализации [9].

При выписке 95,4% пациентов в нашем исследовании была назначена интенсивная гиполипидемическая терапия статинами в высоких дозах, при этом основным препаратом со значительным перевесом был аторвастатин – средство с доказанной эффективностью у пациентов с ОКС [19]. На втором месте – розувастатин, остальные препараты этой группы назначались очень редко. Несмотря на то что большинство пациентов в нашем исследовании после выписки получали статины в высоких дозах или комбинированную терапию статин + эзетимиб, целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л среди больных, которые продолжали прием липидснижающих препаратов, был достигнут всего у 23%.

Общая частота назначения статинов при выписке в нашем исследовании была несколько ниже, чем в российской части исследования EUROASPIRE V – 95,4% против 98%, но значительно выше, чем в общей популяции этого международного многоцентрового регистра, в котором статины при выписке были назначены лишь 85% пациентов. По данным регистра EUROASPIRE V, высокоинтенсивная липидснижающая терапия при выписке назначалась пациентам значительно реже, чем в регистре РЕГИОН-ИМ: высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию получали 54,0% пациентов в российских центрах и 60,3% в исследовании в целом [20].

В регистре PGRx, в отличие от регистра РЕГИОН-ИМ, статины в высоких дозах при выписке были назначены всего 56% пациентов, комбинированную терапию статинами и эзетимибом получали всего 1%. На момент включения пациентов в исследование (2013–2016 гг.) целевой уровень ХС ЛНП, согласно рекомендациям ЕОК по дислипидемии, составлял  $\leq 1,8$  ммоль/л [21]. Через 3 мес наблюдения целевой уровень был достигнут лишь у 32%, уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л был достигнут в меньшем числе случаев, чем в нашем исследовании, всего у 15% пациентов [9]. По данным регистра PATIENT-CARE, статины при выписке были назначены 96,7% пациентов (аторвастатин в дозе 40 мг – 66,9%, симвастатин в дозе 40 мг/сут – 38,2%). Стоит отметить, что эзетимиб назначали значительно чаще, чем в нашем исследовании – в 10,6% случаев. Однако, несмотря на исходно более низкий уровень ХС и более частое назначение комбинации статинов и эзетимиба, 41,9% пациентов удалось достичь уровня ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л через 1,5 мес после индексного события [10]. В Польском регистре TERSET статины при выписке назначались реже, чем в нашем исследовании – 91,6% пациентов, наиболее часто назначаемым препаратом был также аторвастатин. Однако интенсивная липидснижающая терапия статинами в высоких дозах была назначена менее 50% пациентов с ОКС, комбинированная терапия была назначена лишь в 3% случаев. Через 12 мес

на фоне терапии снижение ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л наблюдалось у 32,4% пациентов с ИМпСТ и у 29,9% пациентов с ИМбпСТ [11]. По данным регистра MAINTAIN, в США гиполипидемическая терапия при выписке назначалась реже, чем в нашем исследовании – у 89% пациентов. Статины в средних дозах были назначены 77% пациентов, максимальные дозы статинов принимали всего 6,6%. Через 12 мес целевой уровень ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л был достигнут у 31% пациентов [12]. По данным датского популяционного исследования, более 89,4% пациентов, госпитализированных с ОКС, имели уровень ХС ЛНП  $> 1,8$  ммоль/л. Интенсивную гиполипидемическую терапию после выписки получали только 29,7% пациентов. Целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л через год после ОКС достигли лишь 39% пациентов [22]. Таким образом, несмотря на то что в большинстве случаев при ОКС назначается интенсивная терапия статинами, иногда в комбинации с эзетимибом, частота достижения целевых уровней ХС ЛНП очень низкая.

#### ***Необходимость интенсивной липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда***

Впервые эффективность раннего назначения статинов была продемонстрирована еще 20 лет назад в исследовании MIRACL, в которое включали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В ходе исследования было доказано, что назначение статинов в течение первых 24–96 ч госпитализации приводит к значительному достоверному снижению частоты развития ССО в течение первых 4 мес после перенесенного ОКС [23]. В исследовании ARMYDA-ACS было доказано, что назначение статинов пациентам с ОКС до ЧКВ приводит к значительному снижению частоты развития ССО (частота смерти, развития ИМ, незапланированной реваскуляризации в группе аторвастатина составила 5%, в группе плацебо – 17%;  $p=0,01$ ) [24].

В крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) PROVE IT-TIMI 22 были продемонстрированы не только важность раннего начала терапии статинами, но и необходимость проведения интенсивной гиполипидемической терапии, а именно, назначения статина в максимально переносимой дозе. Включенные в исследование пациенты с ОКС были разделены на 2 группы: в 1-й назначалась терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сут, во 2-й – высокоинтенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут. Частота развития ССО в группе аторвастатина оказалась на 16% меньше, чем в группе правастатина (95% ДИ 5–26;  $p=0,005$ ) [19]. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 также показано, что достижение у пациентов, недавно перенесших ОКС, более низкого уровня ХС ЛНП сопровождается более выраженным снижением риска развития ССО, эта зависимость прослеживалась вплоть до уровня ХС ЛНП 1,0 ммоль/л и ниже [25]. Данная гипотеза была

подтверждена и в исследовании IMPROVE-IT, результаты которого продемонстрировали прямую линейную зависимость между снижением уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л и уменьшением риска развития ССО (95% ДИ 0,89–0,99;  $p=0,016$ ) [26]. При ретроспективном анализе данных, полученных в ходе шведского национального регистра SWEDEHEART, было показано, что снижение ХС ЛНП более 50% от исходного, снижение ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л приводит к значительному уменьшению риска развития ССО [27].

Результаты указанных исследований способствовали тому, что стратегия «чем ниже, тем лучше» была одобрена в рекомендациях ЕОК по дислипидемии в 2019 г., согласно которым, целевым уровнем ХС ЛНП у пациентов из группы очень высокого риска является  $\leq 1,4$  ммоль/л и снижение как минимум на 50% от исходных значений [8]. В дальнейшем эта позиция поддержана в Российских рекомендациях по лечению хронической ИБС, ИМпСТ, ОКС без подъема сегмента ST [28–30].

По данным исследования PROVE-IT, примерно 30% пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут [25]. В обсервационном исследовании применения гиполипидемической терапии в странах Европы DA VINCI лишь у 18% пациентов из группы очень высокого риска (к которым относятся пациенты, перенесшие ИМ) были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л. Наиболее часто назначаемым режимом гиполипидемической терапии была монотерапия статинами средней интенсивности, а достижение целевых уровней чаще наблюдалось у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ингибитор PCSK9 [31].

Во многих исследованиях по изучению липидснижающих препаратов и регистрах было продемонстрировано, что высокая частота недостижения целевого уровня ХС ЛНП связана не только с назначением неинтенсивной терапии или низкой приверженностью пациентов к лечению. Это, прежде всего, связано с тем, что у пациентов, имеющих очень высокие исходные уровни ХС ЛНП, невозможно добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами. При назначении аторвастатина и розувастатина в максимальных дозах ожидаемый уровень снижения концентрации ХС ЛНП составляет 53–55% от исходного. Однако, если уровень ХС ЛНП составляет более 3,9 ммоль/л, то для достижения целевых уровней  $\leq 1,4$  ммоль/л необходимо снижение уровня ХС ЛНП не менее чем на 60% [21].

В случаях, когда невозможно достичь целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема максимальных доз статинов, необходимо проведение комбинированной липидснижающей терапии, назначение вместе со статинами препаратов других классов [32]. Так, в исследовании IMPROVE-IT [26] комбинация симвастатина и эзетимиба была

эффективнее монотерапии статинами и приводила к достоверному снижению частоты развития тяжелых осложнений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, преимущественно за счет снижения частоты развития нефатальных ИМ и повторных реваскуляризаций.

Согласно последним рекомендациям ЕОК по дислипидемиям [8], в случаях, когда на фоне комбинированной терапии статинами в максимальных дозах и эзетимибом не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП, показано назначение наиболее мощных липидснижающих препаратов – ингибиторов PCSK9. Эффективность данных препаратов была доказана в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER [33]. В частности, в исследовании FOURIER наблюдалось усиление выраженности снижения риска развития тяжелых ССО от 16% в первый год применения эволокумаба до 25% при применении препарата более года [34]. В исследовании EVOPACS – первом клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности назначения ингибитора PCSK9 эволокумаба в первые 72 ч от начала ОКС – было продемонстрировано, что при назначении комбинированной терапии аторвастатином 40 мг с эволокумабом 90% пациентов достигают целевых уровней ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л, тогда как на монотерапии статинами – всего около 11% [35]. Недавно опубликованные результаты исследования HUYGENS подтвердили наибольшую эффективность липидснижающей терапии при назначении комбинации статинов и эволокумаба в виде снижения уровня ХС ЛНП на 80% от исходного. Кроме того, в ходе данного исследования было изучено влияние ингибиторов PCSK9 на стабилизацию атеросклеротической бляшки у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Комбинация статинов с эволокумабом оказалась в 2 раза эффективнее с точки зрения стабилизации бляшки по сравнению с монотерапией статинами. Минимальная толщина фиброзной покрышки, измеренная с помощью оптической когерентной томографии, увеличивалась через год на фоне монотерапии статинами на 21%, на фоне терапии эволокумабом – на 42,7% [36].

В Швеции в рамках регистра ИМ SWEDEHEART за период 2013–2017 гг. на основании клинических рекомендаций ЕОК по лечению нарушений липидного обмена проведено симуляционное исследование [37]. Целью данного исследования была оценка предполагаемого числа пациентов, которым будет недостаточно терапии статинами в максимальных дозах и которым для достижения целевых уровней ХС потребуется назначение комбинированной гиполипидемической терапии. После выписки из стационара 86,6% пациентов принимали статины в высоких дозах. Через 6–10 нед 82,9% пациентов, включенных в исследование, имели показания к интенсификации липидснижающей терапии в связи с недостижением целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л или снижение более

чем на 50% от исходного уровня). В симуляционном исследовании при добавлении к максимальным дозам статинов эзетимиба доля пациентов в данной популяции, достигших целевых уровней, увеличивалась до 50,3%. Однако 50,7% пациентов по-прежнему требовалась бы интенсификация терапии с помощью препаратов из группы ингибиторов PCSK9, что значительно больше, чем в нашем исследовании. На фоне комбинированной терапии, включающей ингибиторы PCSK9, удалось достичь целевых уровней ХС ЛНП у более 90% пациентов. В симуляционном исследовании, основанном на данных, полученных в регистре РЕГИОН-ИМ, число пациентов, которым показано назначение ингибиторов PCSK9, составило 10,7%. Российские рекомендации по лечению ИМпST и ИМбпST предполагают возможность раннего назначения алирокумаба или эволокумаба без предварительного назначения эзетимиба этой группе пациентов для наиболее быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП [29, 30]. Эта рекомендация основана на двух позициях. Во-первых, в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER совсем незначительное число пациентов получали эзетимиб, т. е. основные данные о преимуществе терапии ингибиторами PCSK9 получены в составе комбинации со статинами. Во-вторых, при значительном повышении уровня ХС ЛНП терапия статинами и эзетимибом, очевидно, окажется недостаточной, и заранее понятно, что придется добавить ингибитор PCSK9, при том что комбинация статин + ингибитор PCSK9 в большинстве случаев позволяет добиться желаемого результата. Следовательно, логично не назначать необязательный препарат, что особенно важно, учитывая количество лекарств, которое рекомендуют после ИМ.

### Заключение

По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ, отмечается высокая частота развития гиперлипидемии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Обращает внимание более высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в сравнении с данными, полученными в ходе европейских и американских регистров. Кроме того, можно отметить низкую частоту назначения гиполипидемической терапии у пациентов с факторами риска развития ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе.

Ранняя, интенсивная и при необходимости многокомпонентная липидснижающая терапия является основой вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Однако, несмотря на большое количество исследований, доказавших необходимость достижения низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов из группы очень высокого риска, что нашло отражение в клинических рекомендациях, хорошую переносимость и безопасность эзетимиба и препаратов из группы

ингибиторов PCSK9, частота назначения комбинированной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой не только в РФ, но и во всем мире. Более 50% пациентов, перенесших острый коронарный синдром, не достигают целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности из-за ограниченной эффективности статинов. Учитывая данные, полученные в ходе симуляционного исследования, проведенного в Швеции, и результаты, полученные в регистре РЕГИОН-ИМ, большому числу пациентов показано назначение в составе комбинированной терапии ингибиторов PCSK9 как наиболее мощного в настоящее время вида липидснижающей терапии, позволяющего в большинстве случаев достигнуть целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности.

### Ограничения исследования

В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев ОИМ в непрофильных стационарах; в настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие

в программе регистра; в обязательный протокол исследования не входит оценка динамики уровня ХС в отдаленном периоде, в связи с чем уровень ХС ЛНП через 6 мес и более после включения в регистр получен посредством телефонных контактов у небольшого числа пациентов.

### Благодарность

Благодарим компанию «Астон Консалтинг» за техническую организацию и ведение регистра «РЕГИОН-ИМ», и отдельно Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных.

Авторы выражают благодарность компаниям «Амджен», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Аспен», «Санофи», «Эббот», «Акрихин», «ЕвроСервис», «Р-ФАРМ» за поддержку регистра РЕГИОН-ИМ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.02.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
2. Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):359–70. DOI: 10.1177/2048872613497341
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
4. Kannel WB. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1961;55(1):33. DOI: 10.7326/0003-4819-55-1-33
5. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease—the Framingham enquiry. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1962;55(4):265–71. PMID: 13884013
6. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Yu.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский реГИстр Острого иНфаркта миокарда. Кardiология. 2021;61(6):41–51]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
7. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
9. Bruckert E, Desamericq G, Khachatrian A, Ngo P, Gusto G, Soria-Vilela F. Patient characteristics, treatment patterns, and adherence to lipid-lowering therapies following an acute coronary syndrome. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2020;21(4):643–50. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.189
10. Schwaab B, Zeymer U, Jannowitz C, Pittrow D, Gitt A. Improvement of low-density lipoprotein cholesterol target achievement rates through cardiac rehabilitation for patients after ST elevation myocardial infarction or non-ST elevation myocardial infarction in Germany: Results of the PATIENT CARE registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(3):249–58. DOI: 10.1177/2047487318817082
11. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes – Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological Research*. 2019;139:460–6. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.12.002
12. Melloni C, Shah BR, Ou F-S, Roe MT, Smith SC, Pollack CV et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: Results from the Medications Applied aNd SUSTAINED Over Time (MAINTAIN) registry. *American Heart Journal*. 2010;160(6):1121–1129.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.008
13. Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, Toth PP, Nasir K, Michos ED et al. Narrowing Sex Differences in Lipoprotein Cholesterol Subclasses Following Mid-Life: The Very Large Database of Lipids (VLDL-10B). *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000851. DOI: 10.1161/JAHA.114.000851
14. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Meno-

- pausal Transition? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(25):2366–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.009
15. Torn P-L, Su T-C, Sung FC, Chien K-L, Huang S-C, Chow S-N et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight—the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):409–15. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00644-X
  16. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL Cholesterol Decrease With Age in Older Men and Women: The Rancho Bernardo Study 1984–1994. *Circulation*. 1997;96(1):37–43. DOI: 10.1161/01.CIR.96.1.37
  17. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: Twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007;68(10):751–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7
  18. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*. 1992;86(3):1046–60. DOI: 10.1161/01.CIR.86.3.1046
  19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
  20. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Arutyunov A.A., Osipova I.V. et al. Drug Therapy and Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study. *Kardiologija*. 2021;61(8):4–13. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Арutyунов А.А., Осипова И.В. и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиология*. 2021;61(8):4–13]. DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1650
  21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
  22. Kristensen MS, Green A, Nybo M, Hede SM, Mikkelsen KH, Gislason G et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment after acute coronary syndrome: a Danish population-based cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):336. DOI: 10.1186/s12872-020-01616-9
  23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711
  24. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1272–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025
  25. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1411–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.064
  26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
  27. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(3):243–52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
  28. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараши О.Л., Карпов Ю.А., КащалараВ.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
  29. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
  30. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараши О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явлов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
  31. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(11):1279–89. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047
  32. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
  33. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiology and Therapy*. 2020;9(1):59–73. DOI: 10.1007/s40119-020-00163-w
  34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
  35. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(20):2452–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010
  36. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, Puri R et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021;11(1):120–9. DOI: 10.21037/cdt-20-684
  37. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *European Heart Journal*. 2020;41(40):3900–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa034

## Агеев Фаиль Таипович (к 65-летию со дня рождения)

Фаилю Таиповичу Агееву, врачу, ученому, доктору медицинских наук, профессору, 24 июля 2022 года исполняется 65 лет!

Фаиль Таипович родился в Москве, учился в Первом Московском Медицинском Институте им. И.М. Сеченова и с отличием закончил его в 1980 году. После окончания института Фаиль Таипович продолжил обучение в клинической ординатуре по специальности «Кардиология» Всесоюзного кардиологического научного центра АМН (в настоящее время – НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова МЗ РФ).

С этого времени его врачебная, научная и организаторская деятельность неразрывно связана с Кардиоцентром. В его стенах Фаиль Таипович успешно защитил в 1985 году кандидатскую, а в 1995 году докторскую диссертации и прошел долгий и интересный путь от клинического ординатора до руководителя созданного при его непосредственном участии в 2002 г. научно-диспансерного отдела.

Главным направлением его научной деятельности с первых шагов на этом поприще и по сей день было изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН): причин и патогенетических механизмов ее развития, эпидемиологии, методов терапии.

Фаиль Таипович принимал непосредственное участие в создании Общества специалистов по сердечной недостаточности, являлся Председателем этого Общества и внес неоценимый вклад в деятельность ОССН. Это организация эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН), создание новой отечественной классификации ХСН, научные исследования Общества (программы амбулаторного наблюдения, обучения и контроля пациентов с ХСН-ШАНС, исследование ФАСОН и РЕМБО).

Фаиль Таипович является одним из главных экспертов в области изучения ХСН с сохраненной фракцией выброса, разработки современных методов оценки и коррекции диастолической дисфункции миокарда. Одним из приоритетных направлений деятельности возглавляемого им отдела является разработка и внедрение в практику современных методов амбулаторного обследования и ведения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ХСН, поиск и изучение новых факторов риска и маркеров поражения органов-мишеней и методов их коррекции.

Спектр научных интересов Фаиля Таиповича выходит далеко за границы «чистой» кардиологии. Значительное число научных работ возглавляемого им научного коллектива делается на стыке дисциплин: кардиологии и эндокринологии, онкологии, гастроэнтерологии, психиатрии, психологии. Большую научную и практическую значимость имеют работы, касающиеся приверженности больных к терапии.

Начиная с 2010 года, Фаиль Таипович с сотрудниками занимаются изучением воздействия неблагоприятных климатических факторов на течение ССЗ и методами их предупреждения. Результатом этих научных работ стали не только монографии и сотни статей, но и методические рекомендации для практикующих врачей. В 2009 году при поддержке академика Евгения



Ивановича Чазова и благодаря огромному вкладу Фаиля Таиповича Агеева была создана первая в стране Лаборатория эндоваскулярной диагностики и лечения ИБС в амбулаторных условиях с дневным стационаром. Полученный опыт был положен в основу рекомендаций по созданию стационарзамещающих технологий диагностики и лечения ИБС.

Фаиль Таипович активно участвует и в работе Российского кардиологического общества, Экспертного совета Российского общества клинической онкологии, Московского городского научного общества кардиологов. Фаиль Таипович – член ученого совета ИКК, докторских и кандидатских диссертаций. Агеев Ф. Т. – автор более 500 научных работ, соавтор 14 действующих клинических рекомендаций, имеет 12 патентов на изобретения. Входит в состав редакционной коллегии журналов: «Кардиология», «Кардиологический вестник», «Женское здоровье».

Труд Фаиля Таиповича был по достоинству оценен. Еще в 1985 году в составе коллектива авторов молодой ученый стал лауреатом премии Ленинского Комсомола за работу «Новые подходы к лечению рефрактерной сердечной недостаточности». В 2010 году в составе коллектива авторов ему была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники «За осуществление комплекса работ по созданию и внедрению в РФ современных методов диагностики, лечения и реабилитации больных ХСН различного генеза». В 2015 году награжден знаком «Отличник здравоохранения» МЗ РФ.

*Весь коллектив журнала от всей души  
поздравляет Фаиля Таиповича с юбилеем!  
Желаем здоровья, благополучия, новых творческих и профес-  
сиональных планов и их успешного осуществления!*

Мельников И. С.<sup>1,2</sup>, Козлов С. Г.<sup>1</sup>, Погорелова О. А.<sup>1</sup>, Трипотень М. И.<sup>1</sup>, Сабурова О. С.<sup>1</sup>,  
Хамчиева Л. Ш.<sup>1</sup>, Автаева Ю. Н.<sup>1</sup>, Зверева М. Д.<sup>1</sup>, Прокофьева Л. В.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. В.<sup>1</sup>,  
Гусева О. А.<sup>1</sup>, Балахонова Т. В.<sup>1,3</sup>, Габбасов З. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## МОНОМЕРНАЯ ФОРМА С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ОЦЕНКЕ РЕЗИДУАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Цель	Изучение связи уровня мономерной формы С-реактивного белка (мСРБ) в плазме крови с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE.
Материал и методы	В исследование вошли 80 мужчин и женщин в возрасте $53,1 \pm 5,8$ года, относящихся к категории умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 2,7–4,8 ммоль/л и бессимптомным гемодинамически незначимым (сужение <50% просвета сосуда) атеросклерозом сонных артерий по данным ультразвукового исследования. Всем пациентам назначалась терапия аторвастатином для достижения уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. По завершении семилетнего срока наблюдения было выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий и измерен уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и мСРБ.
Результаты	Уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л был достигнут у всех пациентов. Прогрессирование атеросклероза, определяемое по увеличению числа атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий, наблюдалось у 45 (56%) пациентов. Уровень мСРБ по итогам наблюдения в течение 7 лет был выше в группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий, тогда как уровень вч-СРБ не различался у пациентов обеих групп. Установлена связь повышенного уровня мСРБ с динамикой показателей «атеросклеротической нагрузженности»: числом АСБ, суммарной высотой АСБ, толщиной интимы-медиа (ТИМ). У пациентов с уровнем мСРБ, медиана которого составила 5,2 [3,3; 7,1] мкг/л и выше, прирост среднего числа АСБ и суммарной высоты АСБ был существенно выше, чем у пациентов с уровнем мСРБ ниже медианы (в 3,9 и 2,7 раза соответственно), а отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% доверительный интервал – ДИ 2,1–14,6; $p=0,001$ ). ROC-анализ показал, что в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий уровень вч-СРБ не имел прогностической ценности ( $p=0,16$ ), в то время как для мСРБ площадь характеристической кривой (AUC) составила $0,75 \pm 0,056$ (95% ДИ 0,64–0,86; $p=0,001$ ).
Заключение	Уровень мСРБ в плазме крови был статистически значимо выше у пациентов с увеличением числа АСБ по итогам семилетнего наблюдения, чем у пациентов без увеличения их числа. Повышенный уровень мСРБ может свидетельствовать о повышенном воспалительном риске развития ССЗ.
Ключевые слова	Мономерная форма С-реактивного белка; мСРБ; вч-СРБ; резидуальный воспалительный риск; атеросклероз сонных артерий
Для цитирования	Melnikov I.S., Kozlov S.G., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Saburova O.S., Khamchieva L.S. et al. Monomeric form of C-reactive protein in the assessment of the residual inflammatory cardiovascular risk in patients with subclinical carotid atherosclerosis. Kardiologiya. 2022;62(7):24–30. [Russian: Мельников И.С., Козлов С.Г., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Сабурова О.С., Хамчиева Л.Ш. и др. Мономерная форма С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. Кардиология. 2022;62(7):24–30]
Автор для переписки	Габбасов Зуфар Ахнафович. E-mail: zufargabbasov@yandex.ru

Среди основных мер, направленных на предотвращение возникновения и прогрессирования атеросклероза, большое значение имеет снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В ряде крупных рандомизированных клинических исследований на фоне интенсивной гиполипидемической терапии удалось добиться существенного снижения уровня ХС ЛНП, в отдельных группах пациентов – до экстремально низких значений. Однако частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) снижалась меньше ожидаемого [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, остающийся несмотря на агрессивную гиполипидемическую терапию и коррекцию других модифицируемых факторов риска, носит название резидуального риска развития ССЗ [2, 3]. Одним из основных видов этого риска является резидуальный «воспалительный» риск, связанный с длительным поддержанием субклинического воспаления в атеросклеротических бляшках (АСБ) [2, 3].

Резидуальный «воспалительный» риск определяют по уровню в крови С-реактивного белка (СРБ), измеренному высокочувствительным тестом (вч-СРБ),  $\geq 2,0$  мг/л [2]. Регистрируемый при измерении вч-СРБ уровень СРБ отражает концентрацию в плазме крови пентамерной формы СРБ (пСРБ), синтезируемой в печени при стимуляции провоспалительными цитокинами, преимущественно интерлейкином-6 (ИЛ-6) [2]. В местах локального воспаления пСРБ взаимодействует с поврежденными мембранами клеток и их микрочастиц, а также с окисленными липопротеидами, подвергаясь диссоциации до мономерной формы (мСРБ) [4]. После диссоциации мСРБ остается преимущественно связанным с клеточными мембранами и обнаруживается, в том числе, в АСБ [5], в которых преимущественно локализуется в липидном ядре, вокруг новых микрососудов, в местах скопления макрофагов, Т-клеток и гладкомышечных клеток [6]. мСРБ обладает провоспалительными свойствами, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, поляризацию макрофагов и Т-клеток по провоспалительному фенотипу, стимулирует неоангиогенез [7].

Исследование мСРБ как биомаркера воспаления может дать новую диагностическую и прогностическую информацию. Клинических исследований по оценке уровня мСРБ как биомаркера воспаления, позволяющего прогнозировать риск развития ССЗ, до настоящего времени не проводилось.

## Цель

Изучение связи уровня мономерной формы С-реактивного белка в плазме крови с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском развития ССЗ по шкале SCORE.

## Материал и методы

В исследование вошли 80 мужчин и женщин в возрасте 40–65 лет, относящихся к категории умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE, с уровнем ХС ЛНП 2,7–4,8 ммоль/л и бессимптомным гемодинамически не значимым (сужение  $<50\%$  просвета сосуда) атеросклерозом сонных артерий по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), транзиторными ишемическими атаками и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, симптоматическим атеросклерозом периферических артерий, атеросклерозом сонных и периферических артерий, сужающим их просвет  $\geq 50\%$ , аневризмой аорты, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, семейной гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией, хронической болезнью почек (со снижением скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по MDRD и/или уровнем креатинина в сыворотке крови  $>150$  мкмоль/л), уровнем ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л и  $\leq 2,6$  ммоль/л, уровнем триглицеридов  $>4,5$  ммоль/л, подъемом активности аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более относительно верхней границы нормы, риском развития ССЗ по шкале SCORE  $\geq 5\%$ , хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе аутоиммунного генеза, со злокачественными новообразованиями, аллергической сенсибилизацией организма, получавших гиполипидемическую терапию в предшествующие 12 мес, имеющих противопоказания к приему статинов.

У пациентов, соответствующих критериям включения, оценивали суммарный риск развития ССЗ по шкале SCORE, выполняли анализ показателей липидного обмена и УЗИ сонных артерий. Включенным в исследование пациентам назначали терапию аторвастатином с подбором индивидуальной дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л. Пациенты наблюдались кардиологом в течение 7 лет с ежегодной консультацией наблюдающего врача и контролем показателей липидного обмена. По завершении периода наблюдения всем пациентам выполняли повторное УЗИ сонных артерий, определяли липидный состав крови, уровень вч-СРБ и мСРБ в плазме крови. В связи с тем что гемодинамически значимого стеноза сонных артерий по итогам наблюдения у пациентов выявлено не было, прогрессированием атеросклероза считали увеличение числа АСБ [8]. Пациентов делили на группы с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза сонных артерий. По уровню мСРБ пациентов делили на группы с уровнем мСРБ ниже медианы и с уровнем мСРБ, равным и выше медианы.

УЗИ сонных артерий было выполнено на ультразвуковой системе iU-22 линейным датчиком с диапазоном рабочих частот от 3 до 9 МГц с применением сканирования

в В-режиме, цветового картирования потока в энергетическом и скоростном режимах. Все исследования выполнялись одним оператором. Количественную оценку АСБ выполняли на всем протяжении общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), бифуркации ОСА с обеих сторон (всего 6 артериальных сегментов). АСБ в сонной артерии считали локальное образование, выступающее в просвет артерии как минимум на 0,5 мм или на величину, равную 50% от величины окружающей толщины интимы–меди (ТИМ), или локальное образование с увеличением ТИМ  $>1,5$  мм [9]. Вычисляли суммарное число всех АСБ и суммарную высоту АСБ в 6 исследуемых сегментах. ТИМ измеряли по задней стенке дистальных сегментов обеих ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. ТИМ определяли как расстояние между границей интима–просвет сосуда и границей медиа–адвентиция. С каждой стороны выполняли 3 измерения передним и латеральным доступом. По максимальному из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым и трех последовательных измерениях латеральным доступом, рассчитывали ТИМ правой и левой ОСА. Усредненную ТИМ рассчитывали как полусумму ТИМ правой и левой ОСА.

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром на тщак после 12-часового голодания в пробирку, содержащую 3,8% цитрат натрия в соотношении 1 часть антикоагулянта к 9 частям крови. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием крови при 2000 г в течение 20 мин при комнатной температуре. Уровень мСРБ в плазме крови измеряли согласно разработанному нами методу [10] с помощью функциональных полистироловых микросфер BD Cytometric Bead Array, коньюгированных с моноклональными антителами к мСРБ клона 8C8. В качестве проявочных антител использовали коньюгированные с FITC поликлональные антитела к СРБ клона GAHCRP. Исследования выполняли на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II, сбор и обработку информации проводили с помощью программы FACSDiva.

Вариабельность уровня мСРБ изучена с помощью разработанного способа у первых 20 пациентов, включенных в исследование, за 12 мес до окончания семилетнего периода наблюдения и по окончании наблюдения. Средний уровень мСРБ за 12 мес до окончания семилетнего периода наблюдения составил  $7,06 \pm 8,22$  мкг/л, по окончании семилетнего периода наблюдения –  $7,21 \pm 8,99$  мкг/л (динамика +2%;  $p=0,73$ ).

Определение уровня вч-СРБ и показателей липидного обмена в крови проводили в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России.

Полученные в ходе исследования значения нормального распределения выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, значения с асимметричным распределением –

через медиану (верхний и нижний квартили). Проверку статистических гипотез о виде распределения осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ данных, полученных в двух независимых группах, выполняли при помощи U-критерия Манна–Уитни, а в зависимых группах – критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все тесты были двусторонними. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica v. 6.0 и SPSS Statistics v. 17.0.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование приведена в табл. 1.

Все пациенты получали терапию аторвастатином для достижения целевого уровня ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л. Пациенты в группе с прогрессированием атеросклероза получали терапию аторвастатином в средней дозе  $25 \pm 10,0$  мг/сут, в группе без прогрессирования атеросклероза –  $26 \pm 11$  мг/сут ( $p=0,7$ ). По истечении семилетнего периода наблюдения у пациентов с прогрессированием атеросклероза уровень общего ХС был равен в среднем  $4,07 \pm 0,42$  ммоль/л, ХС ЛНП  $2,2 \pm 0,33$  ммоль/л, уровень триглицеридов  $1,36 \pm 0,58$  ммоль/л, ХС АВП  $1,31 \pm 0,36$  ммоль/л. У пациентов без прогрессирования атеросклероза уровень общего ХС был равен в среднем  $3,92 \pm 0,54$  ммоль/л, ХС ЛНП  $2,06 \pm 0,35$  ммоль/л, уровень триглицеридов  $1,35 \pm 0,74$  ммоль/л, ХС АВП  $1,22 \pm 0,31$  ммоль/л. Статистически значимое различие между группами наблюдалось по уровню ХС ЛНП, измеренному после наблюдения в течение 7 лет ( $p=0,037$ ). По остальным показателям липидного обмена группы не различались. Кроме того, по итогам семилетнего наблюдения не выявлено различия по полу, курящим и некурящим, неблагоприятной наследственности, индексу массы тела (ИМТ), ожирению между группами с прогрессированием и без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий.

В течение семилетнего наблюдения ССО развивались у 5 пациентов в группе с прогрессированием атеросклероза сонных артерий, в том числе инфаркт миокарда (2 пациента), стенокардия напряжения (2 пациента), ишемический инсульт (1 пациент). В группе без прогрессирования атеросклероза сонных артерий ССО развивались у 2 человек (стенокардия напряжения). В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий у 6 пациентов развился

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Пациенты с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий (n=45)	Пациенты без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий (n=35)	p
Возраст, годы	53±6	53±6	0,72
Мужчины/женщины	30 (67%) / 15 (33%)	17 (49%) / 18 (51%)	0,12
Неблагоприятная наследственность	9 (20%)	8 (23%)	0,76
Курение	12 (27%)	10 (29%)	0,51
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9±5,3	26,9±4,0	0,68
Пациенты с ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	13 (29%)	7 (20%)	0,37
Общий ХС, ммоль/л	5,74±0,74	5,6±0,91	0,72
ХС ЛНП, ммоль/л	3,67±0,62	3,74±0,74	0,42
ХС АВП, ммоль/л	1,18±0,33	1,19±0,28	0,93
ТГ, ммоль/л	1,75±0,96	1,58±0,84	0,46

ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; АВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Динамика показателей ультразвукового исследования сонных артерий у пациентов по результатам семилетнего наблюдения

Показатель	Пациенты с прогрессированием атеросклероза сонных артерий (n=45)			Пациенты без прогрессирования атеросклероза сонных артерий (n=35)		
	исходно	через 7 лет	Δ, %	исходно	через 7 лет	Δ, %
Среднее число АСБ у 1 пациента	2,07±1,14	3,56±1,37	+72*	2,71±1,41	2,6±1,44	-4 <sup>NS</sup>
Сумма высот АСБ, мм	5,11±4,17	8,54±4,78	+67*	6,3±4,4	6,35±4,38	+1 <sup>NS</sup>
ТИМ правой ОСА, мм	0,73±0,14	0,79±0,14	+8*	0,66±0,11	0,69±0,14	+5*
ТИМ левой ОСА, мм	0,71±0,14	0,77±0,15	+8*	0,67±0,13	0,72±0,16	+7 <sup>NS</sup>
Усредненная ТИМ, мм	0,72±0,13	0,78±0,13	+8*	0,67±0,11	0,71±0,13	+6*

АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина интимы–медиа; ОСА – общая сонная артерия;

\* – p<0,05; <sup>NS</sup> – статистически незначимый.

Таблица 3. Динамика показателей ультразвукового исследования у пациентов в зависимости от уровня мСРБ по результатам семилетнего наблюдения

Показатель	мСРБ <5,2 мкг/л (n=39)			мСРБ ≥5,2 мкг/л (n=41)		
	исходно	через 7 лет	Δ, %	исходно	через 7 лет	Δ, %
Число АСБ у 1 пациента	2,54±1,35	2,9±1,41	+14*	2,17±1,22	3,37±1,51	+55*
Сумма высот АСБ, мм	5,85±3,75	6,95±4,15	+19*	5,42±4,78	8,18±5,17	+51*
ТИМ правой ОСА, мм	0,67±0,12	0,72±0,15	+7*	0,72±0,14	0,77±0,14	+7*
ТИМ левой ОСА, мм	0,67±0,12	0,74±0,15	+10*	0,71±0,15	0,75±0,17	+6 <sup>NS</sup>
Усредненная ТИМ, мм	0,67±0,11	0,73±0,14	+9*	0,72±0,13	0,76±0,14	+6*

мСРБ – мономерная форма С-реактивного белка; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина интимы–медиа; ОСА – общая сонная артерия; \* – p<0,05; <sup>NS</sup> – статистически незначимый.

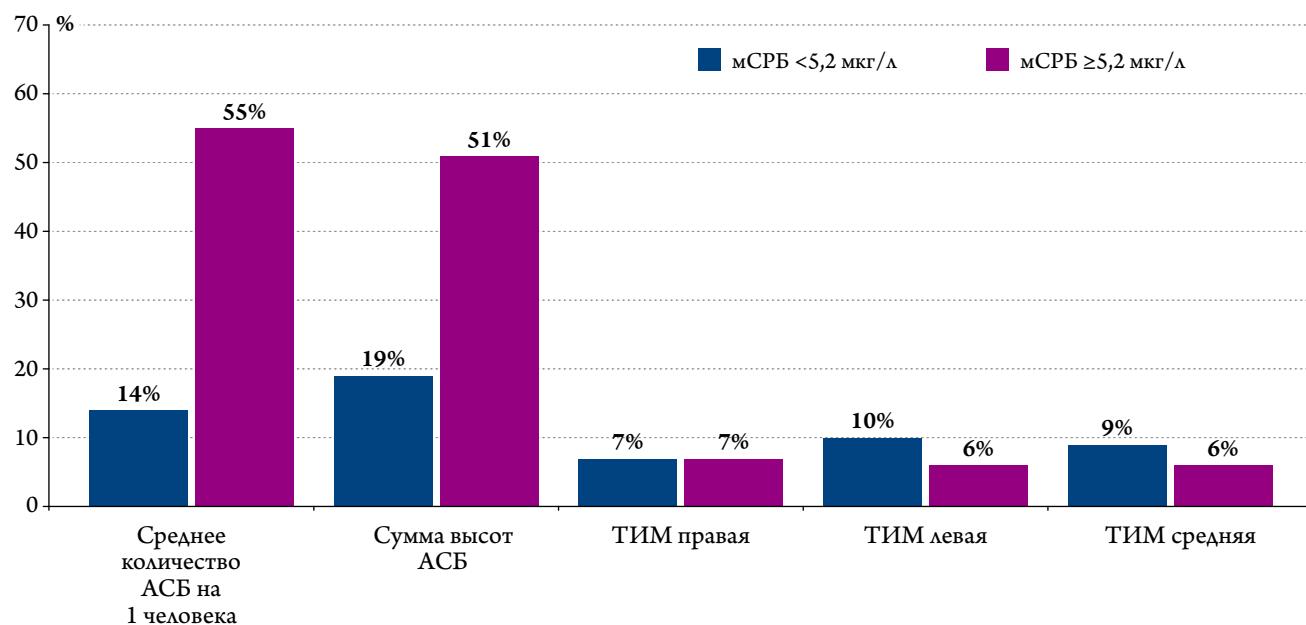
сахарный диабет 2-го типа и у 22 пациентов – артериальная гипертензия. В группе пациентов без прогрессирования атеросклероза у 1 пациента развился сахарный диабет 2-го типа и у 16 пациентов – артериальная гипертензия.

По итогам семилетнего наблюдения прогрессирование субклинического атеросклероза сонных артерий наблюдалось у 45 (56%) пациентов (30 мужчин, 15 женщин). Динамика показателей УЗИ сонных артерий у пациентов с прогрессированием и без прогрес-

сирования атеросклероза сонных артерий приведена в табл. 2.

В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий средний уровень вч-СРБ составил 2,23±2,63 мг/л, что не отличалось от пациентов без прогрессирования атеросклероза сонных артерий, у которых уровень вч-СРБ был равен 1,46±1,27 мг/л (p=0,23). В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий средний уровень мСРБ составил 8,8±7,54 мкг/л, что было выше, чем у пациентов без про-

Рисунок 1. Динамика ультразвуковых показателей сонных артерий у пациентов с уровнем мСРБ меньше и больше медианы ( $5,2 \text{ мкг/л}$ ) по результатам семилетнего наблюдения



АСБ – атеросклеротическая бляшка; мСРБ – мономерный С-реактивный белок; ОСА – общая сонная артерия; ТИМ – толщина интимы–медией; изменение относительно исходного уровня значимо ( $p < 0,05$ ).

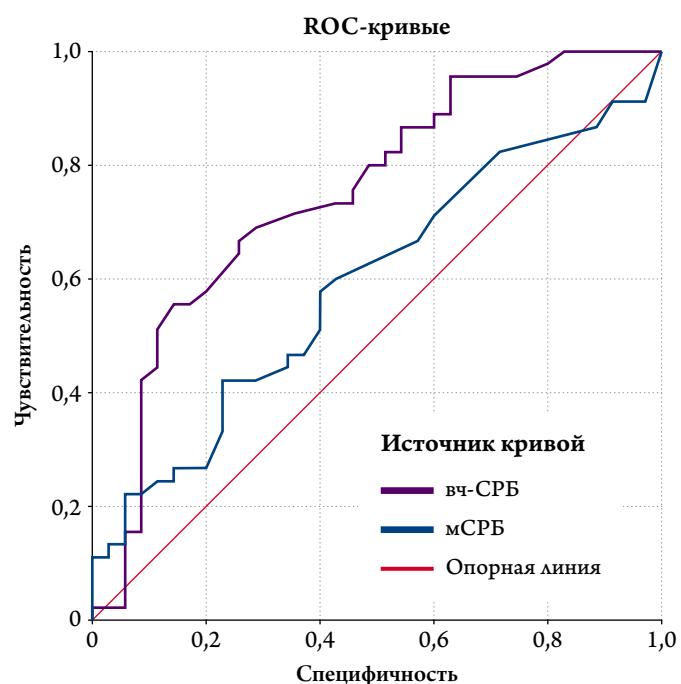
прогрессирования атеросклероза сонных артерий, у которых уровень мСРБ составил  $5,96 \pm 8,35 \text{ мкг/л}$  ( $p=0,0006$ ).

Медиана уровня мСРБ составила  $5,2$  [ $3,3$ ;  $7,1$ ] мкг/л. К группе с уровнем мСРБ  $< 5,2 \text{ мкг/л}$  относились 39 пациентов (22 мужчины и 17 женщин), к группе с уровнем мСРБ  $\geq 5,2 \text{ мкг/л}$  – 41 пациент (25 мужчин и 16 женщин). По итогам семилетнего наблюдения прогрессирование атеросклероза наблюдалось у 14 (36%) пациентов в группе с уровнем мСРБ  $< 5,2 \text{ мкг/л}$  и у 31 (76%) пациента в группе с уровнем мСРБ  $\geq 5,2 \text{ мкг/л}$ . Динамика показателей УЗИ у пациентов в зависимости от уровня мСРБ по результатам семилетнего наблюдения приведена в табл. 3.

В группе пациентов с мСРБ выше медианы прирост среднего числа АСБ на 1 пациента был на 41% выше, а прирост суммарной высоты АСБ – на 32% выше, чем в группе пациентов с мСРБ ниже медианы (рис. 1).

У пациентов с уровнем мСРБ  $\geq 5,2 \text{ мкг/л}$  отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% доверительный интервал – ДИ 2,1–14,6;  $p=0,001$ ). Для оценки прогностической ценности вч-СРБ и мСРБ в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий выполнен ROC-анализ. Для мСРБ площадь под кривой (AUC) составила  $0,75 \pm 0,056$  (95% ДИ 0,64–0,86;  $p=0,001$ ), для вч-СРБ –  $0,59 \pm 0,064$  (95% ДИ 0,47–0,72;  $p=0,16$ ). Оптимальное сочетание чувствительности (0,69) и специфичности (0,71) достигалось при пороге отсечения мСРБ  $5,1 \text{ мкг/л}$  (рис. 2).

Рисунок 2. ROC-кривые, описывающие прогностическую ценность вч-СРБ и мСРБ в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий



## Обсуждение

Выявление при УЗИ сонных артерий бессимптомного атеросклероза у лиц категорий низкого и умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE рассматривается клиническими рекомендациями по профилактике атеро-

склероза как основание для реклассификации категории риска и проведения гиполипидемической терапии статинами с целью предотвращения или существенной отсрочки развития первых ССО [11]. Согласно российским рекомендациям по профилактике ССЗ, действовавшим на момент включения пациентов в исследование в 2012–2013 гг. [12], категория риска была реклассифицирована до высокого риска, в которой целевым являлся уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у всех включенных в исследование пациентов на фоне терапии аторвастатином. Тем не менее по итогам семилетнего наблюдения прогрессирование атеросклероза сонных артерий наблюдалось у 45 (56%) пациентов.

Группы статистически значимо различались по уровню мСРБ и не различались по уровню вч-СРБ. У пациентов с уровнем мСРБ ≥5,2 мкг/л отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% ДИ 2,1–14,6;  $p=0,001$ ). ROC-анализ показал, что в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий вч-СРБ не имел прогностической ценности ( $p=0,16$ ), в то время как для мСРБ площадь под кривой (AUC) составила  $0,75\pm0,056$  (95% ДИ 0,64–0,86;  $p=0,001$ ).

Исследования по оценке уровня мСРБ у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий ранее не выполнялись. В настоящее время известны 3 исследования, в которых измеряли уровень мСРБ в сыворотке или плазме крови. J. Wang и соавт. [13] описали измерение уровня мСРБ в плазме крови у больных острым инфарктом миокарда, нестабильной и стабильной стенокардией. Наиболее высокий уровень мСРБ был выявлен у больных с острым инфарктом миокарда ( $20,96\pm1,64$  мкг/л), особенно у умерших в течение первых 30 дней ( $36,70\pm10,26$  мкг/л), тогда как у больных со стабильной стенокардией или здоровых лиц мСРБ в плазме крови не был обнаружен [13]. L. Zhang и соавт. [14] определили средний уровень мСРБ в плазме крови пациентов с экземой, псориазом, крапивницей и у здоровых людей в диапазоне от 15,2 до 59,8 мкг/л. R. Williams и соавт. [15] выявили средний уровень мСРБ  $1000,03\pm110,0$  мкг/л в сыворотке крови больных с острым воспалением и уровнем вч-СРБ более 100 мг/л. Уровень мСРБ в плазме крови у пациентов в нашем исследовании был ниже, чем в описанных исследованиях ( $8,8\pm7,54$  и  $5,96\pm8,35$  мкг/л у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий соответственно). Это может быть связано с тем, что у включенных в исследование пациентов имелось небольшое число традиционных факторов риска развития ССЗ, не было сочетанных заболеваний, а сами пациенты получали терапию статинами.

Повышенный уровень вч-СРБ связан с неблагоприятным прогнозом ССЗ [2]. Однако в 13-летнем проспектив-



Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.  
Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением различных сердечно-сосудистых осложнений.

500 руб.\*



Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козылова Н.А.,  
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.  
Фундаментальные и прикладные  
аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.

500 руб.\*



Арутюнов Г.П.  
Монография «Этюды  
дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре, будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

500 руб.\*

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлиниМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: [anastasia.tarabrina@ossn.ru](mailto:anastasia.tarabrina@ossn.ru) или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

\* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ном исследовании Tromsø, в которое вошли 6 503 человека, уровень вч-СРБ не являлся независимым предиктором прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий при учете основных факторов риска [16]. Трехлетнее исследование, в которое вошли 3 122 человека, также показало, что уровень вч-СРБ не являлся независимым предиктором увеличения ТИМ при учете основных факторов риска [17].

## Заключение

Уровень мономерной формы С-реактивного белка в плазме крови у пациентов с увеличением числа атеросклеротических бляшек по итогам семилетнего наблюдения был статистически значимо выше, чем у пациентов

без увеличения их числа. Результаты исследования дают основания полагать, что повышенный уровень мономерной формы С-реактивного белка может свидетельствовать о повышенном воспалительном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-25-00054.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.04.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dimmitt SB, Stampfer HG, Martin JH, Warren JB. Clinical benefits of evolocumab appear less than hoped. *The Lancet*. 2018;391(10124):933–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30530-0
2. Ridker PM. Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. *Circulation Research*. 2019;124(3):437–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313129
3. Bershteyn LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):110–6. [Russian: Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110-6]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1370
4. Braig D, Nero TL, Koch H-G, Kaiser B, Wang X, Thiele JR et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature Communications*. 2017;8(1):14188. DOI: 10.1038/ncomms14188
5. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N et al. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research*. 2009;105(2):128–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190611
6. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E et al. Endogenous Expression of C-Reactive Protein Is Increased in Active (Ulcerated Noncomplicated) Human Carotid Artery Plaques. *Stroke*. 2006;37(5):1200–4. DOI: 10.1161/01.STR.0000217386.37107.be
7. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1351. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01351
8. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104(1):63–7. DOI: 10.1161/hc2601.091705
9. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004 - 2006 - 2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13<sup>th</sup>, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290–6. DOI: 10.1159/000343145
10. Zvereva M.D., Saburova O.S., Melnikov I.S., Kozlov S.G., Gabassov Z.A. Monomeric C-reactive protein in coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):45–52. [Russian: Зверева М.Д., Сабурова О.С., Мельников И.С., Козлов С.Г., Габасов З.А. Мономерный С-реактивный белок в коронарной артериальной болезни. *Комплексные вопросы кардиоваскулярных заболеваний*. 2020;9(2):45–52. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313129]
11. Ershova A.I., Balakhonova T.V., Ivanova A.A., Meshkov A.N., Boytsov S.A., Drapkina O.M. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):75–81. [Russian: Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):75-81]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2441
12. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian guidelines (V revision)*. *Atherosclerosis*. 2012;8(2):61–94. [Russian: Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и Коррекция Нарушений Липидного Обмена с Целью Профилактики и Лечения Атеросклероза. *Российские Рекомендации (V пересмотр)*. Атеросклероз. 2012;8(2):61-94]
13. Wang J, Tang B, Liu X, Wu X, Wang H, Xu D et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: A possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):343–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024
14. Zhang L, Li H-Y, Li W, Shen Z-Y, Wang Y-D, Ji S-R et al. An ELISA Assay for Quantifying Monomeric C-Reactive Protein in Plasma. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00511
15. Williams RD, Moran JA, Fryer AA, Littlejohn JR, Williams HM, Greenhough TJ et al. Monomeric C-Reactive Protein in Serum With Markedly Elevated CRP Levels Shares Common Calcium-Dependent Ligand Binding Properties With an in vitro Dissociated Form of C-Reactive Protein. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:115. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00115
16. Eltoft A, Arntzen KA, Hansen J-B, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. C-reactive protein in atherosclerosis – A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis*. 2017;263:293–300. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001
17. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Not Associated With Carotid Intima-Media Progression: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke*. 2007;38(6):1774–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.476135

Духин О.А.<sup>1,2</sup>, Калинская А.И.<sup>1,2</sup>, Русакович Г.И.<sup>1</sup>, Анисимова А.С.<sup>1</sup>,  
Нетылько Ю.Э.<sup>1</sup>, Поляков П.А.<sup>1</sup>, Васильева Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Шпектор А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

## СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА КАК ПРЕДИКТОР СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Цель	Изучение связи между функциональным состоянием тромбоцитов и плазменным гемостазом с кровотоком в инфаркт-связанной артерии (ИСА), а также течением заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).
Материал и методы	В исследование включены 93 пациента с ОИМ (75 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, 18 – без подъема сегмента ST). У 63 пациентов отмечался кровоток TIMI 0–1 по ИСА, у 30–TIMI 2–3. Всем пациентам проводились ротационная тромбоэластометрия, импедансная агрегометрия, тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), исследование тромбодинамики. Первичная клиническая конечная точка включала совокупность госпитальных осложнений ОИМ, вторичная конечная точка – совокупность отдаленных внегоспитальных осложнений ОИМ. Отдельно проводилась оценка крупных (BARC 3–5) и малых (BARC 1–2) кровотечений.
Результаты	Пациенты с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризовались более коротким началом времени свертывания крови, большим размером тромба и его плотностью, более интенсивной агрегацией тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой и АДФ, меньшими значениями теста ЭЗВД. Оказалось, что параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa), в сочетании со временем начала свертывания крови (clotting time – СТ) позволяют судить о степени нарушения кровотока в ИСА (чувствительность 76%, специфичность 71%) у пациентов с ОИМ, независимо от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ. Кроме того, частота наступления первичной конечной точки была выше у пациентов с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА (41,3 и 16,7% соответственно; $p=0,015$ ). У пациентов с кровотоком TIMI 2–3 в отдаленном периоде заболевания значимо чаще регистрировались малые кровотечения (8,5 и 30,4% соответственно; $p=0,045$ ).
Заключение	По сравнению с пациентами с сохранным кровотоком, пациенты с ОИМ и кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризуются снижением функционального состояния эндотелия, более интенсивными процессами тромбообразования и агрегации тромбоцитов. Впервые показано, что сочетанное использование двух простых критериев оценки гемостаза (AUC Asa; СТ) позволяет судить о степени нарушения кровотока в ИСА у больных с ОИМ.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; гемостаз
Для цитирования	Dukhin O.A., Kalinskaya A.I., Rusakovich G.I., Anisimova A.S., Netylko J.E., Polyakov P.A. et al. The state of platelet and plasma hemostasis as a predictor of coronary blood flow in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiya. 2022;62(7):31–37. [Russian: Духин О.А., Калинская А.И., Русакович Г.И., Анисимова А.С., Нетылько Ю.Э., Поляков П.А. и др. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2022;62(7):31–37]
Автор для переписки	Духин Олег Арменович. E-mail: Dukhin.o@yandex.ru

Несмотря на внедрение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в повседневную клиническую практику, широкий спектр фармакологических препаратов, достоверно влияющих на течение заболевания и долгосрочный прогноз, госпитальная летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается в пределах 6–9% [1, 2].

В 15–25% случаев ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМ<sub>п</sub>ST) в острейшей стадии отмечается резолюция подъема сегмента ST на повторных электрокардиограммах (ЭКГ), а при проведении коронарографии (КГ) определяет-

ся кровоток по инфаркт-связанной артерии (ИСА) [3]. Данный феномен ассоциирован с меньшей частотой развития госпитальных осложнений, а также более благоприятным долгосрочным течением заболевания [4, 5]. Более того, у ряда пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМ<sub>бп</sub>ST) можно встретить окклюзию ИСА, а отсутствие подъема сегмента ST связано с развитой сетью коллатералей [6].

Выраженность интракоронарного тромбоза обусловлена реактивностью тромбоцитов, активностью плазменного гемостаза и эндогенного фибринолиза (ЭФ), а также

интенсивностью локальной воспалительной реакции. В регуляции этих процессов принимает активное участие эндотелий. Итоговое состояние кровотока по ИСА является результатом совокупности этих физиологических процессов.

## Цель

Изучение связи между функциональным состоянием тромбоцитов и плазменного гемостаза и кровотоком в ИСА, а также течением заболевания у пациентов с ОИМ.

## Материал и методы

В данном одностороннем проспективном исследовании приняли участие 93 пациента. Включение пациентов проводилось на базе отделения кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ» в период с сентября 2019 г. по апрель 2022 г. У 75 пациентов при поступлении имелся ОИМпST, у 18 – ОИМбпST. Диагноз ОИМ ставили в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда [7]. Всем пациентам была проведена КГ с последующей реваскуляризацией ИСА. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и получило одобрение локального этического комитета.

**Критерии включения:** ОИМпST или ОИМбпST; начало симптомов менее чем за 24 ч до госпитализации; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** возраст старше 80 лет либо моложе 18 лет; начало симптомов более чем за 24 ч до госпитализации; тромболитическая терапия на догоспитальном этапе; кардиогенный шок при поступлении; острые или хронические инфекционные процессы; анемия тяжелой степени или продолжающееся кровотечение; онкологические заболевания; прием антикоагулянтов.

У всех пациентов до проведения КГ брали образцы крови для выполнения ротационной тромбоэластометрии, импедансной агрегометрии, исследования тромбодинамики. Кроме того, проводился тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Кровоток по ИСА классифицировали с помощью шкалы TIMI Grade Flow [8]. По данным КГ, у 63 пациентов отмечался кровоток по ИСА TIMI 0–1, в то время как у 30 пациентов регистрировался кровоток TIMI 2–3. Дальнейшие сравнения проводили между этими двумя группами.

## Методика забора крови

Образцы крови для проведения стандартных лабораторных анализов и тестов брали до проведения КГ и введения нефракционированного гепарина путем венепункции иглой Vacuette 21G. Для экспериментов использовали пробирки S-Monovette («Sarstedt», Германия) с цитратом натрия 3,2% 1:9.

## Ротационная тромбоэластометрия

Исследование проводили на приборе ROTEM по стандартной методике [9]. Для анализа использовали следую-

щие параметры: время начала свертывания (СТ), формирования сгустка (clot formation time – CFT) и начала лизиса сгустка (lysis onset time – LOT), размер тромба на различных временных участках эксперимента (A20, мм; A30, мм), максимальное формирование и лизис тромба (maximum clot firmness – MCF; maximum lysis – ML), а также процент оставшегося тромба спустя 30, 45 и 60 мин от начала лизиса (lysis index, Li 30, 45 и 60, соответственно).

## Импедансная агрегометрия

Исследование проводили на приборе Multiplate («Roche», Швейцария). Интенсивность агрегации тромбоцитов определяли с помощью измерения площади под кривой (Area under curve, AUC) и выражали в единицах агрегации в минуту. Оценивали агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой (AUC Asa), АДФ (AUC ADP) и пептидом-6, активирующим рецептор тромбина (AUC TRAP-6).

## Тромбодинамика

Исследование проводили по стандартной методике [10]. На основе полученных данных рассчитывали следующие показатели: задержка роста (Tlag), средняя и начальная скорость роста сгустка (clot growth rate – V; initial clot growth rate – Vi), размер сгустка спустя 30 мин после начала эксперимента (clot size, CS), плотность сгустка (Density – D), наличие спонтанного тромбообразования (spontaneous clot formation time – Tsp), а также лизиса сгустка: время начала и скорость прогрессирования лизиса (lysis onset time – LOT; lysis progression – LP, %/мин), время лизиса сгустка (clot lysis time – CLT).

## Тест ЭЗВД

Для оценки функции эндотелия всем пациентам проводили тест ЭЗВД плечевой артерии по стандартной методике [11].

## Оценка клинических исходов

В качестве госпитальных осложнений ОИМ оценивали следующие исходы: смерть (в том числе клиническая); острую левожелудочковую недостаточность (ОЛЖН); тромбоз стента; крупные кровотечения (BARC 3–5), а также необходимость использования инфузии блокаторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), механической поддержки кровообращения. Первая конечная точка включала совокупность этих исходов.

В отдаленном периоде заболевания (медиана наблюдения 7 мес) проводили оценку следующих исходов: смерть, сердечно-сосудистая смерть, повторный ОИМ, поздний тромбоз стента, повторная экстренная реваскуляризация миокарда. Данные исходы являлись составляющими

вторичной конечной точки. Отдельно проводили оценку крупных (BARC 3–5) и малых (BARC 1–2) кровотечений.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с помощью R (4.0.5) и IBM SPSS Statistics (26.0). Полученные значения распределялись ненормально в соответствии с тестом Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали ранговый критерий Манна–Уитни. Для анализа категориальных параметров исполь-

зовали двусторонний точный тест Фишера. Размер выборки исследования позволяет обнаружить различия средней силы ( $d=0,5$ ) при уровне значимости 0,05 и мощности 0,8. Для прогноза состояния кровотока ИСА использовали логистическую регрессию, уровень значимости для предикторов  $p<0,05$ . Для представления зависимостей бинарной классификации была построена ROC-кривая и рассчитан показатель AUC. Отдаленный прогноз заболевания анализировали с помощью построения кривых Каплана–Майера.

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов**

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0–1 (n=63)	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2–3 (n=30)	p
Возраст, годы Me [IQR]	60,5 [53,0; 65,2]	61,0 [51,0; 66,5]	0,7
Мужской пол, n (%)	47 (74,6)	25 (83,3)	0,43
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (85,7)	26 (86,7)	0,99
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,8)	5 (16,7)	0,98
Дислипидемия, n (%)	19 (30,1)	9 (30,0)	0,99
Курение, n (%)	24 (38,0)	12 (40,0)	0,98
ИМ, n (%)	3 (4,76)	4 (13,3)	0,2
ЧКВ, n (%)	6 (9,7)	2 (6,7)	0,99
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,34)	—	0,3
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (3,2)	2 (6,6)	0,59
<b>Амбулаторная терапия</b>			
Ацетилсалциловая кислота, n (%)	10 (15,8)	3 (10,0)	0,54
Клопидогрел, n (%)	—	1 (3,4)	—
Тикагрелор, n (%)	1 (1,6)	—	—
Бета-адреноблокаторы, n (%)	12 (19,0)	4 (13,3)	0,57
Статины, n (%)	7 (11,1)	2 (6,7)	0,71
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	11 (17,4)	9 (30,0)	0,19
Блокаторы рецепторов АТ-1, n (%)	9 (14,3)	4 (13,3)	0,99
<b>Терапия на догоспитальном этапе (бригадой скорой медицинской помощи)</b>			
Ацетилсалциловая кислота, n (%)	59 (93,6)	28 (93,3)	0,99
Клопидогрел, n (%)	44 (69,8)	16 (53,3)	0,16
Тикагрелор, n (%)	2 (3,2)	3 (10,0)	0,32
Морфин, n (%)	14 (22,5)	5 (16,7)	0,59
<b>Блокаторы рецепторов P2Y12 тромбоцитов в стационаре</b>			
Клопидогрел, n (%)	5 (8,5)	2 (7,7)	0,99
Тикагрелор, n (%)	47 (79,7)	23 (88,5)	0,53
Прасугрел, n (%)	5 (8,47)	1 (3,84)	0,86
<b>Клинические и процедурные особенности</b>			
ОИМпСТ, n (%)	52 (82,5)	23 (76,7)	0,5
Время «боль–баллон», мин Me [IQR]	225,0 [140,0; 430,0]	367,5 [151,2; 518,7]	0,87
Время «дверь–баллон», мин Med [IQR]	34,0 [30,0; 42,0]	36,0 [33,2; 40,0]	0,99
Ангинозные боли при поступлении, n (%)	49 (83,0)	18 (66,7)	0,1
<b>Эхокардиография</b>			
ФВ ЛЖ, Me [IQR]	52,0 [41,5; 57,0]	60,0 [53,0; 60,0]	<0,01
КДО ЛЖ, Me [IQR]	112,0 [100,0; 142,0]	120,0 [91,0; 137,5]	0,89
<b>Лабораторные исследования</b>			
Гемоглобин, г/л Me [IQR]	148,0 [138,0; 158,0]	152,0 [145,0; 160,0]	0,31
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ Me [IQR]	233,0 [206,0; 278,0]	223,0 [201,0; 298,0]	0,82
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ Me [IQR]	10,3 [8,2; 12,2]	8,7 [7,5; 10,5]	0,04
Креатинин, мкмоль/л Me [IQR]	95,0 [83,0; 107,0]	92,5 [83,7; 104,5]	0,69

МЕ – медиана; IQR – межквартильный интервал; ИСА – инфаркт-связанная артерия; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чреспечевое коронарное вмешательство; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем.

## Результаты

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

Мы не обнаружили значимых различий в клинико-демографических характеристиках между группами пациентов (табл. 1).

### Данные лабораторно-инструментальных методов обследования

Пациенты с сохранным кровотоком по ИСА характеризовались большей фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), меньшим содержанием лейкоцитов (см. табл. 1).

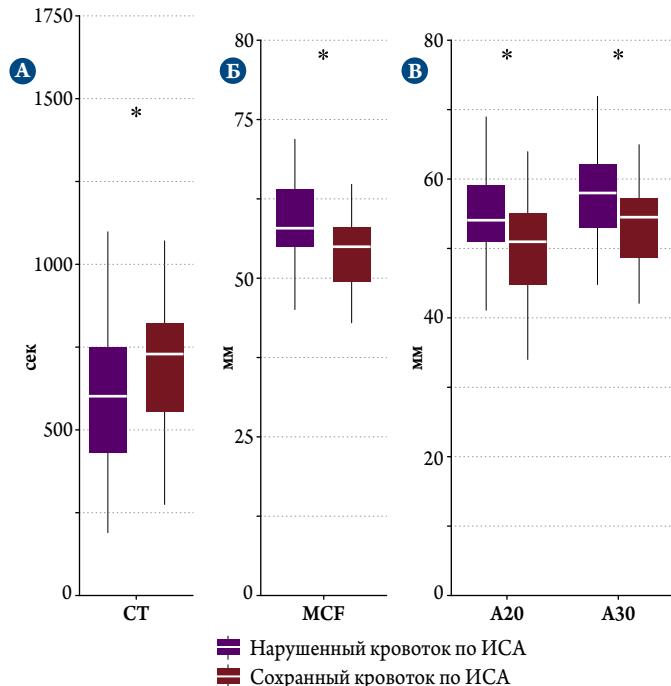
### Тромбодинамика

По данным тромбодинамики, не обнаружено статистически значимых различий в параметрах тромбообразования между группами пациентов.

### Ротационная тромбоэластометрия

Пациенты с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризовались более коротким началом времени свертывания крови (СТ, с – 602,0 [431,0; 745,0] vs 728,0 [556,5; 821,5],  $p=0,04$ ), большим размером тромба (A20, мм – 54,0 [51,0; 59,0] vs 51,0 [44,7; 55,0],  $p=0,029$ ; A30, мм – 58,0 [53,0;

**Рисунок 1. Сравнение параметров ротационной тромбоэластометрии между группами пациентов с нарушенным (TIMI 0–1) и сохранным (TIMI 2–3) кровотоком по ИСА**



А – время начала свертывания (СТ, с); Б – плотность сгустка (MCF, мм); В – размер тромба на 20-й и 30-й минутах исследования (A20, мм; A30, мм); \* –  $p<0,05$ . ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

62,0] vs 54,5 [48,7; 57,2],  $p=0,01$ ) и его большей плотностью (MCF, мм – 58,0 [55,0; 64,0] vs 55,0 [49,7; 58,0],  $p=0,034$ ). Кроме того, наблюдался тренд в сторону меньшего максимального лизиса сгустка у пациентов данной группы (ML, % – 21,0 [18,0; 25,0] vs 24,5 [20,0; 28,0],  $p=0,055$ ) (рис. 1).

### Импедансная агрегометрия

Пациенты с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризовались более интенсивной агрегацией тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa 26,0 [15,5; 43,5] vs 16,0 [9,5; 20,5],  $p<0,01$ ) и АДФ (AUC ADP 43,0 [36,0; 56,0] vs 35,0 [25,7; 42,2],  $p<0,01$ ; рис. 2). Мы не обнаружили различий в значениях агрегации тромбоцитов, индуцированной TRAP-6.

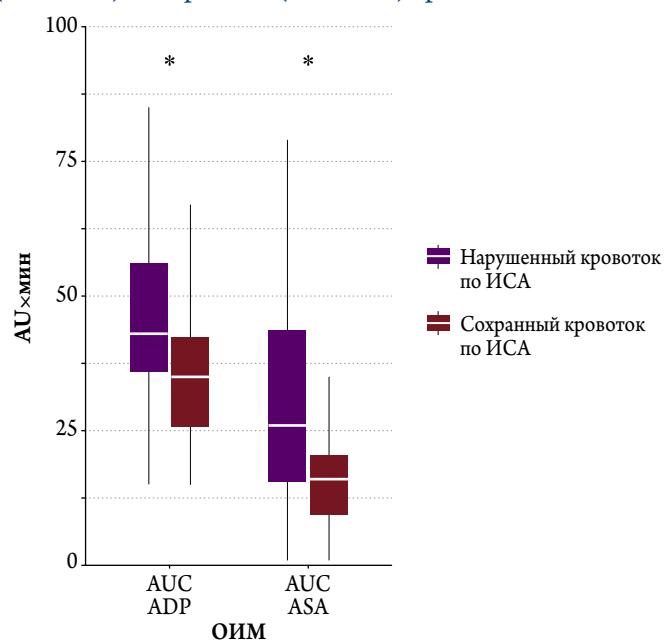
### Тест ЭЗВД

Пациенты с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА характеризовались большими значениями теста ЭЗВД (ЭЗВД, % 4,0 [1,35; 5,8] vs 6,0 [4,34; 9,5],  $p=0,011$ ).

### Предикторы кровотока по ИСА

С помощью логистической регрессии проанализирована и выявлена статистически значимая взаимосвязь показателей СТ и AUC Asa с кровотоком по ИСА. Использование данных параметров обусловлено также быстрой получения результатов эксперимента.

**Рисунок 2. Сравнение параметров импедансной агрегометрии между группами пациентов с нарушенным (TIMI 0–1) и сохранным (TIMI 2–3) кровотоком по ИСА**



AUxmin – единицы агрегации тромбоцитов в минуту (aggregation units per minute); ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИСА – инфаркт-связанная артерия; AUC ADP – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов; AUC Asa – агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой; \* –  $p<0,05$ .

Таблица 2. Госпитальные осложнения ОИМ, n (%)

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0–1 (n=63)	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2–3 (n=30)	p
Клиническая смерть, n (%)	3 (5,0)	2 (6,6)	0,99
Смерть, n (%)	0	0	—
ОЛЖН, n (%)	11 (18,3)	2 (6,7)	0,2
Инфузия блокаторов IIb/IIIa тромбоцитов, n (%)	11 (18,3)	2 (6,6)	0,2
ИВЛ, n (%)	3 (5,0)	0	—
Механическая поддержка кровообращения, n (%)	2 (3,3)	—	—
Тромбоз стента, n (%)	2 (3,17)	1 (3,3)	0,96
АВ-блокада, n (%)	2 (3,4)	1 (3,3)	0,99
Крупные кровотечения, n (%)	0	0	—
Первичная конечная точка, n (%)	26 (41,3)	5 (16,7)	0,015

ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АВ – атриовентрикулярная; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

Обнаружено, что сочетанное использование этих двух параметров позволяет отличать пациентов с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА с площадью под ROC-кривой 80% (чувствительность 76%, специфичность 71%; рис. 3). Добавление к указанным параметрам динамики сегмента ST не повышало их прогностическую точность.

### Госпитальные осложнения ОИМ и долгосрочное течение заболевания

Пациенты с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризовались более частым наступлением первичной конечной точки: 26 (41,3%) vs 5 (16,7%), p=0,015 (табл. 2).

Итоговому анализу течения заболевания в отдаленном периоде были доступны 55 пациентов. Мы не обнаружили значимых различий по частоте наступления вторичной конечной точки среди групп пациентов (табл. 3, рис. 4А). Среди пациентов с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА отмечалась значимо большая частота малых кровотечений (BARC 1–2) (8,5% vs 30,4%; p=0,045; см. табл. 3, рис. 4Б).

### Обсуждение

Известно, что пациенты со спонтанной реперфузией ИСА характеризуются более благоприятным прогнозом заболевания [12, 13]. В данной работе мы еще раз подтвердили, что пациенты с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА, как с подъемом, так и без подъема сегмента ST реже сталкиваются с госпитальными осложнениями ОИМ.

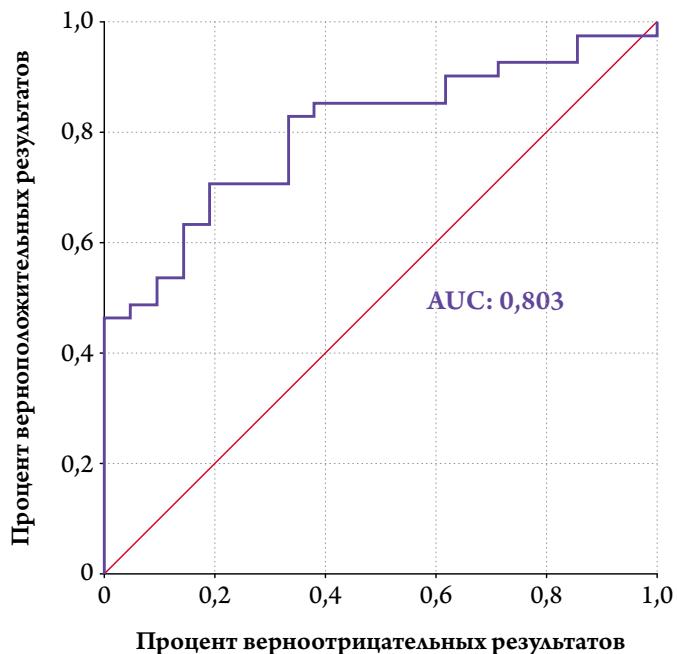
Существуют предрасполагающие факторы для сохранного кровотока в ИСА [14–16]. Ранее описана связь между тромбообразованием, эндогенным фибринолизом и кровотоком в ИСА [17–20]. В ряде исследований продемонстрировано влияние воспалительного фона на со-

Таблица 3. Отдаленное течение заболевания у пациентов с ОИМ, n (%)

Исход	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0–1 (n=34)	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2–3 (n=21)	p
Смерть, n (%)	1 (2,9)	0	—
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	0	0	—
Повторный ОИМ, n (%)	0	1 (4,8)	—
Повторная экстренная реваскуляризация, n (%)	4 (11,7)	1 (4,8)	0,36
Тромбоз стента, n (%)	2 (5,9)	0	—
Крупные кровотечения (BARC 3–5), n (%)	0	0	—
Малые кровотечения (BARC 1–2), n (%)	3 (8,5)	7 (30,4)	0,045

ОИМ – острый инфаркт миокарда;  
ИСА – инфаркт-связанная артерия.

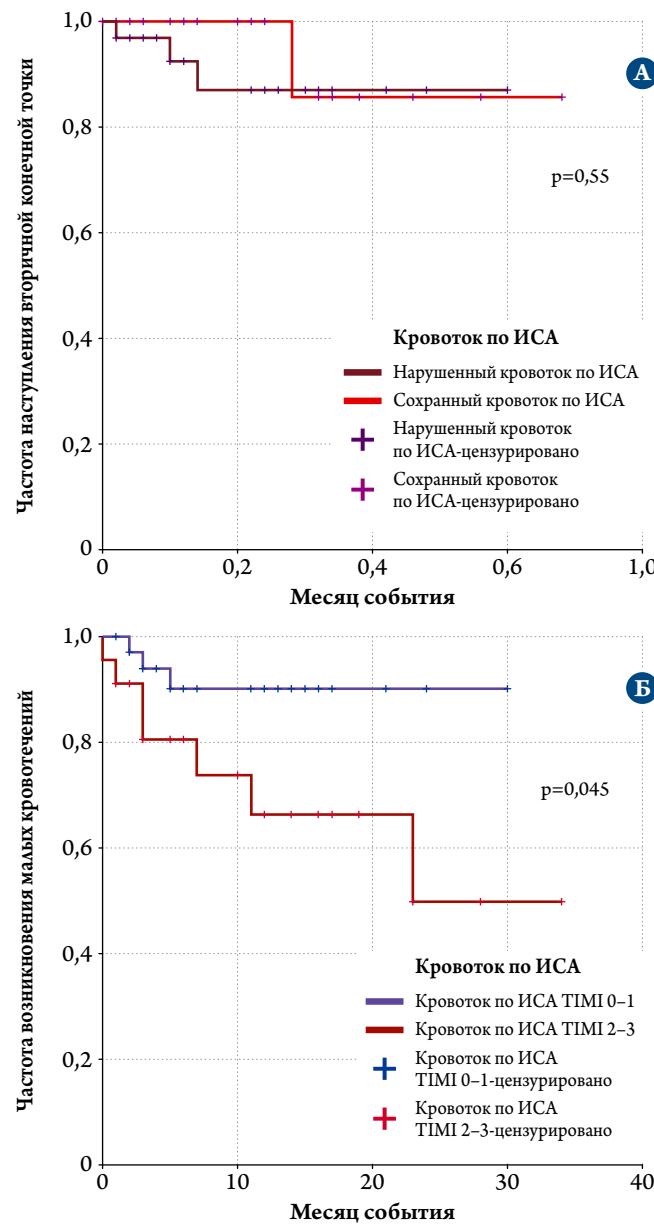
Рисунок 3. Сочетание параметров AUC Asa и СТ в качестве предикторов кровотока по ИСА у пациентов с ОИМ



ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИСА – инфаркт-связанная артерия; AUC Asa – агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой; СТ – время начала свертывания.

стояние ИСА [21, 22]. Согласно нашим результатам, пациенты с кровотоком TIMI 0–1 по ИСА характеризуются более интенсивным тромбообразованием за счет как большей агрегации тромбоцитов, так и плазменного гемостаза. Примечательно, что терапия на амбулаторном и догоспитальном этапе не влияла на изучаемые параметры и течение заболевания. Следует отметить, что, несмотря на полученные нагрузочные дозировки антиагрегантов, небольшое число пациентов характеризовалось по-

**Рисунок 4.** Кривые Каплана–Майера: частота наступления вторичной конечной точки (А) и частота возникновения малых кровотечений (Б) в группах пациентов с нарушенным (TIMI 0–1) и сохранным (TIMI 2–3) кровотоком по инфаркт-связанной артерии



вышенной реактивностью тромбоцитов, что может быть особенностью функционирования гемостаза у пациентов данной группы. Помимо этого, среди пациентов с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА отмечался тренд в сторону более активного эндогенного фибринолиза. В данном исследовании мы также продемонстрировали большие значения теста ЭЗВД у пациентов с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА.

Нами впервые показано, что использование сочетания двух простых методов оценки гемостаза позволяет судить о степени нарушения кровотока по ИСА. Следует отметить, что данные параметры оценивают степень нарушения кровотока по ИСА без учета динамики сегмента ST на ЭКГ. Полученные результаты позволяют выделить пациентов,

у которых с высокой долей вероятности имеется окклюзия ИСА. Это может иметь значение для скорости реваскуляризации миокарда у пациентов с ОИМбпСТ, так как, согласно современным рекомендациям, она может быть отложена вплоть до 24 ч от момента поступления в стационар [23].

При анализе отдаленного течения заболевания отмечалось более частое развитие малых кровотечений у пациентов с кровотоком TIMI 2–3 по ИСА в острой фазе заболевания. Эти пациенты характеризуются менее интенсивным тромбообразованием, что на фоне двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии делает их более склонными к геморрагическим осложнениям. По всей видимости, пациенты данной группы нуждаются в более тщательном контроле из-за возможных геморрагических осложнений, а возможно, и в дезактивации антиагрегантной терапии, безопасность которой продемонстрирована в исследовании TROPICAL-ACS [24].

### Ограничения исследования

Основным ограничением исследования являются малый размер выборки и низкая частота наступления различных госпитальных и отдаленных осложнений ОИМ, позволяющая анализировать их только в составе комбинированной конечной точки. Сравнительно низкая частота развития отдаленных осложнений ОИМ и крупных кровотечений обусловлена дизайном исследования, в которое не включались пациенты из группы очень высокого риска (кардиогенный шок, механические осложнения ОИМ).

### Заключение

Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком TIMI 0–1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются снижением функционального состояния эндотелия, более интенсивными процессами тромбообразования и агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами с сохранным кровотоком. Впервые показано, что сочетанное использование двух простых критериев оценки гемостаза (AUC Asa; СТ) позволяет судить о степени нарушения кровотока в инфаркт-связанной артерии у больных с острым инфарктом миокарда. Полученные данные могут служить основой для дальнейших рандомизированных исследований в целях выработки оптимальной тактики ведения пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от коронарного кровотока.

### Финансирование

Настоящее исследование выполнено при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, соглашение № КНП-06/21. Подготовка к публикации при поддержке компании Сервье.

Статья поступила 03.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alabas OA, Jernberg T, Pujades-Rodriguez M, Rutherford MJ, West RM, Hall M et al. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842 897 Europeans. *Cardiovascular Research*. 2020;116(1):149–57. DOI: 10.1093/cvr/cvz197
- Widimsky P, Crea F, Binder RK, Lüscher TF. The year in cardiology 2018: acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019;40(3):271–82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy904
- Fefer P, Beigel R, Atar S, Aronson D, Pollak A, Zahger D et al. Outcomes of Patients Presenting With Clinical Indices of Spontaneous Reperfusion in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Deferred Angiography. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e004552. DOI: 10.1161/JAHA.116.004552
- Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice M-C, Griffin J et al. Normal Flow (TIMI-3) Before Mechanical Reperfusion Therapy Is an Independent Determinant of Survival in Acute Myocardial Infarction: Analysis From the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials. *Circulation*. 2001;104(6):636–41. DOI: 10.1161/hc3101.093701
- Urazovskaya I.L., Skrypnik D.V., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. Influence of the state of the endothelium on the possibility of spontaneous thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2008;1:36–8. [Russian: Уразовская И.Л., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние состояния эндотелия на возможность спонтанного тромболизиса у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Креативная кардиология. 2008;1:36–8]
- Hwang H, Park C, Cho J, Jin E, Sohn I, Kim D et al. Clinical characteristics of occluded culprit arteries and collaterals in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and impact on clinical outcomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16:3710–20. DOI: 10.3892/etm.2018.6605
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
- Appleby MA, Michaels AD, Chen M, Michael CG. Importance of the TIMI frame count: Implications for future trials. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2000;1(1):31–4. DOI: 10.1186/CVM-1-1-031
- Korpallová B, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Kovář F, Kubisz P et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(8):1199–207. DOI: 10.1177/1076029618790092
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, Polokhov DM, Gracheva MA, Koltsova EM et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0199900. DOI: 10.1371/journal.pone.0199900
- Alley H, Owens CD, Gasper WJ, Grenon SM. Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery in Clinical Research. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;92:e52070. DOI: 10.3791/52070
- Lemkes JS, Janssens GN, van Royen N. ST-resolution and spontaneous reperfusion in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(29):2465–2465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz333
- Fefer P, Hod H, Hammerman H, Boyko V, Behar S, Matetzky S. Relation of Clinically Defined Spontaneous Reperfusion to Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(2):149–53. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.050
- Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10285):1637–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Kim JW, Seo HS, Suh SY, Choi CU, Kim EJ, Rha S-W et al. Relationship Between Lipoprotein(a) and Spontaneous Recanalization of Infarct-related Arteries in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Cardiology*. 2008;31(5):211–6. DOI: 10.1002/clc.20143
- Li J, Zhou Y, Zhang Y, Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):125. DOI: 10.1186/s12872-018-0868-3
- Kalinskaya A.I., Savvinova P.P., Vasilieva E.Yu., Shpektor A.V. The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):12–6. [Russian: Калинская А.И., Саввинона П.П., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):12–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-12-16
- Savvinova P.P., Kalinskaya A.I., Manchurov V.N., Anisimov K.V., Vailieva E.Yu., Shpektor A.V. Coronary angiogram and laboratory parameters of blood clot formation and lysis correlation in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2019;6(3):207–13. [Russian: Саввинона П.П., Калинская А.И., Манчурофф В.Н., Анисимов К.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Взаимосвязь данных коронарографии и лабораторных параметров образования и лизиса тромба у больных с острым коронарным синдромом. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(3):207–13]. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-3-207-213
- Sumaya W, Wallentin L, James SK, Siegbahn A, Gabrysch K, Bertilsson M et al. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: a PLATO substudy. *European Heart Journal*. 2018;39(13):1078–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy013
- Malek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, Waś J, Kunicki PK, Rużyłło W et al. Patency of infarct-related artery and platelet reactivity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cor et Vasa*. 2013;55(2):e126–30. DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.12.005
- Börökçi A, Gür M, Türkoglu C, Selek Ş, Baykan AO, Şeker T et al. Oxidative Stress and Spontaneous Reperfusion of Infarct-Related Artery in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(2):171–7. DOI: 10.1177/1076029614546329
- Kalinskaya A, Dukhin O, Lebedeva A, Maryukhnich E, Rusakovich G, Vorobyeva D et al. Circulating Cytokines in Myocardial Infarction Are Associated With Coronary Blood Flow. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:837642. DOI: 10.3389/fimmu.2022.837642
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet*. 2017;390(10104):1747–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4

Liyu Zhang<sup>1,2</sup>, Jianxin Zuo<sup>1,3</sup>, Siyang Huang<sup>1,2</sup>, Qing Chang<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Qingdao University, Qingdao, China<sup>2</sup> The Affiliated Hospital of Qingdao University, Cardiovascular Surgery Department, Qingdao, China<sup>3</sup> The Affiliated Hospital of Qingdao University, Obstetrics Department, Qingdao, China

## ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS OVEREXPRESSING GRB2-ASSOCIATED BINDER 1 FOR IN VITRO- CONSTRUCTED TISSUE-ENGINEERED HEART VALVES

<i>Aim</i>	Endothelial progenitor cells (EPCs) play important roles in heart valve replacement surgery. Up-regulation of Grb2-associated binder 1 (Gab1) promotes hepatocyte growth factor (HGF) – induced endothelial progenitor cell proliferation and migration. This study aimed to investigate the effects of up-regulation of Gab1 in hepatocyte growth factor-induced EPCs in tissue-engineered heart valves (TEHV).
<i>Material and methods</i>	Fresh porcine aortic valves were placed in 1% Triton X-100 and trypsin buffer for decellularization. EPCs in the control group were cultured normally, whereas those in the experimental group were both HGF stimulated and transfected with adenovirus containing the Gab1 gene. Cells in the two groups were seeded onto the decellularized valve scaffolds and cultured for 3 or 7 days. TEHV were analyzed by HE and AB-PAS staining.
<i>Results</i>	By day 3, the experimental group had formed confluent endothelial monolayers on top of the decellularized valves, on the basis of HE staining and AB-PAS staining. One week later, the control group showed a imperfect endothelial layer.
<i>Conclusion</i>	HGF-induced EPCs overexpressing Gab1 can endothelialize the decellularized matrix and create functional TEHV, which may then be preconditioned in a bioreactor before clinical implantation.
<i>Keywords</i>	Tissue engineering; heart valve; endothelial progenitor cells; gab1; recellularization
<i>For citations</i>	Liyu Zhang, Jianxin Zuo, Siyang Huang, Qing Chang. Endothelial progenitor cells overexpressing Grb2-associated binder 1 for in vitro-constructed tissue-engineered heart valves. Kardiologija. 2022;62(7):38–43. [Russian: Лию Чжан, Цзяньксинь Чжако, Цзыян Хуан, Чин Чан. Эндотелиальные клетки-предшественники, сверхэкспрессирующие ассоциированный с Grb-2 связывающий белок 1, для сердечных клапанов, сконструированных in vitro с использованием тканевой инженерии. Кардиология. 2022;62(7):38–43]
<i>Corresponding author</i>	Qing Chang. E-mail: qingchang0412@163.com

### Introduction

Every year, approximately 290,000 patients worldwide undergo heart valve replacement surgery. By 2050, this number is expected to approach 850,000. Currently, clinically applied models of heart valve replacements include biological valves and mechanical valves. Biological valves exhibit superior hemodynamic behavior with a lower risk of thromboembolism, but they have limited life, owing to tissue calcification and deterioration. Mechanical valves have excellent durability, but recipients require lifelong anticoagulant therapy. An ideal bioprosthesis would overcome these shortcomings and be capable of remodeling, regeneration, and growth [1].

The limitations of currently available heart valve replacements have stimulated investigations of tissue engineered heart valves (TEHVs) constructed by seeding autologous cells onto decellularized tissue or bioabsorbable synthetic scaffolds. In 2006, Serghei reported the use of TEHVs synthesized with autologous endothelial progenitor cells (EPCs) in pediatric cardiac surgery [2]. They

demonstrated that such TEHVs are safe and feasible, and they have the potential to be reshaped and grow. In 2010, Sales demonstrated that circulating EPCs have the potential to provide both interstitial and endothelial functions, and thus, they might potentially serve as a single-cell source for construction of autologous heart valves [3]. In 2012, Jordan found that acellular valves conjugated with anti-EPCs antibody (CD133) can achieve rapid reconstruction by host cells after implantation [4]. This approach bypasses the time-consuming and difficult process of seeding cells into valve scaffolds in vitro by collecting host circulating EPCs into the available scaffold matrix in vivo, and it provides a new method for using EPCs to construct TEHVs. EPCs, the main cell source for TEHVs, can adhere, proliferate and cover implants with an endothelial layer. However, autologous EPCs in patients requiring valve replacement are generally inadequate, and covering of the implant with an endothelial layer occurs slowly [5, 6]. The absence of this autologous endothelial layer may cause immunological reactions. If autologous EPCs proliferation and migration could be

enhanced, then the re-endothelialization time, i.e., the time required for TEHVs to form an endothelial layer, could be decreased, and immunological reactions could be alleviated.

The Grb2-associated binder family of docking proteins are related to the amplification and integration of signal transduction induced by growth factors, antigens, cytokines, and numerous other molecules. Grb2-associated binder 1 (Gab1), a member of the insulin receptor substrate-like, multi-substrate docking protein family, is expressed in various types of cells [7, 8]. Gab1 plays an vitally important role in postnatal angiogenesis and arteriogenesis via hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met signaling [9]. Aasrum suggested that Gab1 is involved in mitogenic signaling in response to HGF in hepatocytes [10]. Downregulation of Gab1 inhibits cell proliferation and migration [11]. Furthermore, Gab1 is involved with HGF-induced endothelial cell (EC) proliferation and migration [12]. Fan found that upregulation of Gab1 promotes proliferation and migration of EPCs. Fan also found that, under the same dose of HGF stimulation, Gab1 was upregulated, and the proliferation and migration of human EPCs that was strongly enhanced [13].

In this study, we evaluated whether HGF-induce EPCs overexpressing Gab1 could be used as seed cells to form a complete endodermis on decellularized valve scaffolds in order to construct TEHVs.

## Material and methods

### *Isolation and cultivation of EPCs*

Human umbilical cord blood was taken from the placental cords of volunteers who had undergone a Cesarean section delivery. To avoid thrombosis, the umbilical cord blood was collected immediately after delivery of the placenta. EPCs were isolated from 50 ml of fresh umbilical cord blood, as previously described [14]. Isolated mononuclear cells were seeded in a 25-cm<sup>2</sup> tissue culture flask pre-coated with human fibronectin (Sigma, USA). The mononuclear cells were cultured in Endothelial Cell Growth Medium-2 (EGM-2 Lonza, Cologne, Germany) containing 2% fetal bovine serum, hydrocortisone, human fibroblast growth factor-B, vascular endothelial growth factor, human recombinant long-insulin-like growth factor-1, ascorbic acid, human epidermal growth factor, gentamicin, amphotericin, and heparin. After 3 days, non-adherent cells were removed, and the remaining cells were maintained in EGM-2 in a 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator.

### *Characterization of EPCs*

To determine the endothelial phenotype of EPCs, coverslips were blocked with 1% blocking solution (BSA) for 30 min at room temperature and then incubated with primary antibodies against CD31 (1:1000, Abcam, Cambridge, MA,

USA), von Willebrand factor (1:500, Abcam, Cambridge, MA, USA) at 4°C overnight. Next, the cells were incubated with fluorescein-conjugated secondary antibodies for 1 hr at room temperature. Photographs were taken with a fluorescence microscope.

### *Transfection and analysis of EPCs genes*

The adenovirus vector Ad-Gab1-GFP (containing the Gab1 gene) was purchased from Biowit Technologies (Shenzhen, China). EPCs were incubated in six-well culture plates, digested, and counted. EPCs were then transfected at a multiplicity of infection of 20, as previously described [13]. EPCs treated with Ad-Gab1-GFP were used for the AD-Gab1 group, and non-treated EPCs were used for the control group. After cell transfection, the cells were maintained in an incubator at 37°C.

### *Western blotting*

The cell protein concentration was estimated with the Bradford method, and the proteins were transferred onto polyvinylidene fluoride membranes. The membranes were blocked with 5% non-fat milk, probed with anti-Gab1 (Abcam, Cambridge, MA, USA), and stained with horseradish peroxidase-coupled secondary antibodies. The protein was detected with ECL Western Blotting Substrate (Solarbio, Beijing, China) and a cooled CCD camera system (Vilber Fusion Solo 4S; Paris, France).

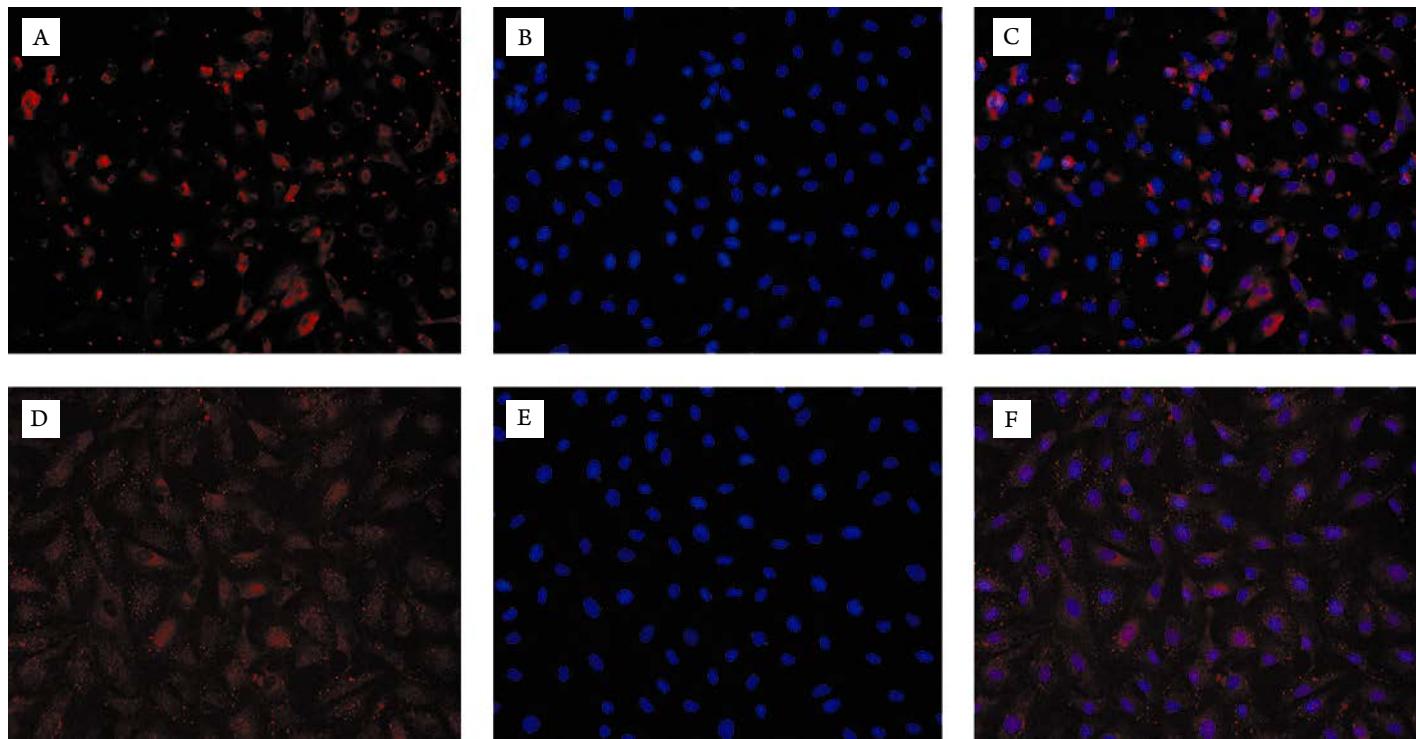
### *MTT assay for cell proliferation*

The transfected Gab1 cells were collected and seeded in 96-well plates at a density of 6×10<sup>3</sup> cells/well in EGM-2 with HGF at 20 ng/ml. After 12, 24, 36, 48, and 72 hr of culture, 20 µl MTT solution (0.5% MTT) was added to each well and incubated for 4 hr at 37°C. Then the culture medium was removed, and 150 µl of dimethyl sulfoxide (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA) were added. The optical density was measured at 570 nm with a spectrophotometer.

### *Heart valve scaffold fabrication*

Fresh porcine aortic valves were obtained from the local slaughterhouse, and the leaflets were brought to the laboratory in phosphate buffer saline (PBS) with 100 U/ml penicillin and 10 µg/ml streptomycin at 4°C. The leaflets were placed in 5 mM Tris buffer (pH=8) for 24 hr at 4°C. Next, they were placed in new 5 mM Tris buffer (pH=8) with 1% Triton X-100 (Sigma, USA) for 24 hr at 4°C. Subsequently, the valves were washed three times with PBS (15 min, 4°C) and transferred to PBS supplemented with DNase (100 mg/ml), RNase (20 mg/ml; Beyotime, Shanghai, China), and trypsin (100 mg/ml) for 90 min at 37°C. Finally, the cells were transferred to new 5 mM Tris buffer (pH=8) with 1% Triton X-100 for 24 hr at 4°C, washed several times with PBS, and stored in PBS at 4°C until further processing.

**Figure 1.** Expression of endothelial cell antigens by EPC. Immunofluorescence was performed after blood isolation and before seeding with antibodies to CD31 (A), vWF (D), nuclei 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining (B, E). Shown are antigen staining (red) and DAPI staining (blue). CD31 staining and DAPI staining double positive cells (C), vWF staining and DAPI staining double positive cells (F). Original magnification:  $\times 200$



### ***Histological examination***

The valve leaflets were stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) to observe nuclei. Alcian blue-periodic acid schiff (AB-PAS) and Masson staining were performed to visualize glycosaminoglycan (GAG) and collagen fibers, respectively.

### ***Total DNA extraction and quantification***

DNA was extracted from the valve leaflets with a Genomic DNA Mini Preparation Kit with Spin Column (Beyotime, Shanghai, China), according to the manufacturer's protocol. The DNA concentration was measured with a NanoDrop spectrophotometer at 260 nm, and the total DNA concentration was expressed as ng/mg dry weight.

### ***Cell seeding and in vitro maintenance***

Cells in the experimental and control groups were separately digested, re-suspended, and counted. Decellularized valve leaflets were placed at the bottoms of culture dishes, and the EPCs were dribble-seeded at an approximate cell density of  $5 \times 10^6$  cells/cm<sup>2</sup>.

Then the experimental group cells were cultured in EGM-2 supplemented with 20 ng/ml HGF. The control group cells were cultured in EGM-2. The cell medium was changed once every 2 days, and TEHVs were cultured in vitro for 3 or 7 days.

### ***Histomorphological analysis***

The specimens that were cultured for 3 or 7 days in vitro were fixed in 4% paraformaldehyde for 15 min and then embedded in paraffin for HE and AB-PAS staining.

### ***Statistical analysis***

All results are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean. Comparisons between groups with normally distributed data were made with Student's t-tests. If measurements failed the normality test, the nonparametric Mann-Whitney rank sum tests were used. These analyses were performed with Sigma Stat (SPSS, Chicago, IL, USA). P-values  $< 0.05$  were considered significant.

## **Results**

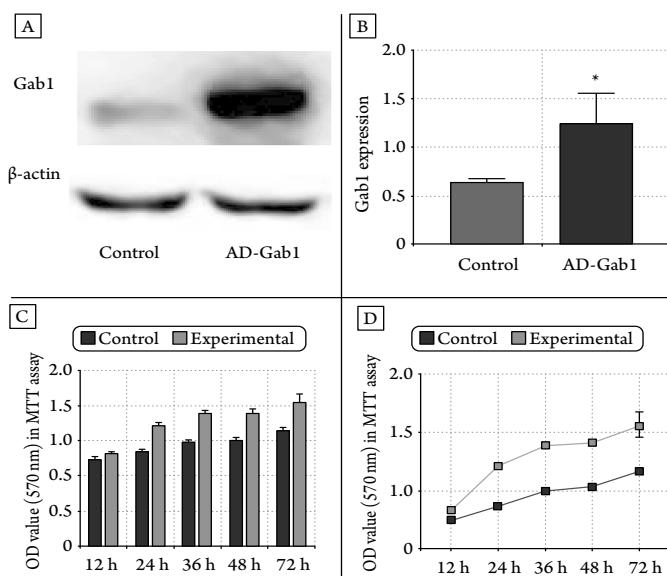
### ***Characterization of EPCs***

Mononuclear cells isolated from umbilical vein blood appeared small and round after culture in EGM-2. The cells showed numerous endothelial cell-surface antigens, including CD31, vWF (Figure 1).

### ***Overexpression of Gab-1 in transfected EPCs and western blotting***

EPCs were transfected with Ad-Gab1-GFP. After 24 hr of transfection, the cells that had been transfected successfully showed green fluorescence under a fluorescence

**Figure 2.** Gab1 expression in EPCs transfected with adenovirus. (A, B) Expressions of Gab1 protein in endothelial progenitor cells after transfected

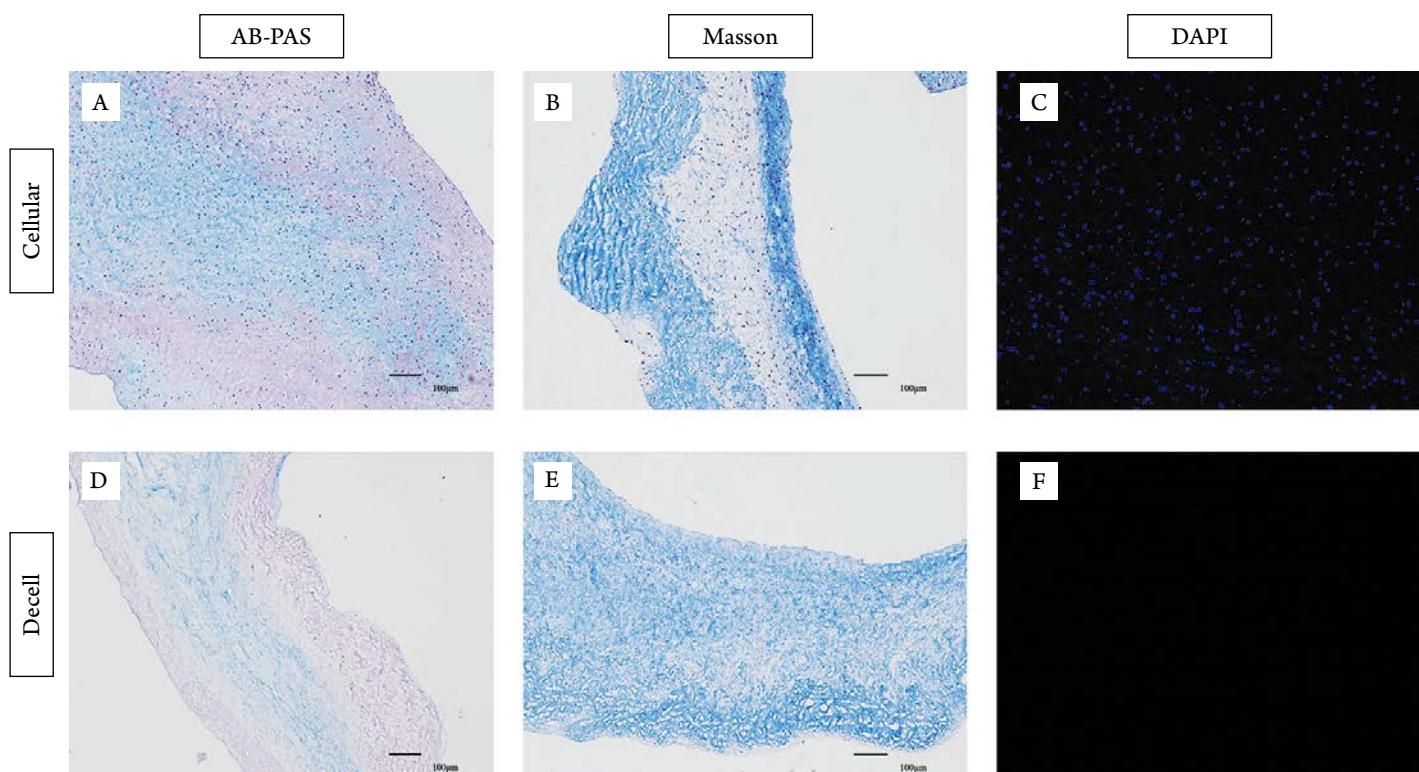


\* p<0.05. (C, D) MTT assay was performed to assess cell proliferation between control group and experimental group at 12 hr, 24 hr, 36 hr, 48 hr, and 72 hr. \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.0001.

**Table 1.** DNA Content (ng/mg) in Heart Valves

Content	Cellular	Decells
Total DNA (ng/mg)	306.2±14.9	12.8±5.6

**Figure 3.** Light and fluorescent microscopy of native (A, B, C) and decellularized (D, E, F) heart valves. AB-PAS, Alcian blue-periodic acid shiff staining; Masson, Masson staining; DAPI, DAPI staining. Decellularized heart valve showed no remaining nuclear material. Original magnification: AB-PAS and Masson  $\times 100$ , scale bar, 100  $\mu$ m; DAPI  $\times 200$ . Table 1 shows DNA content of native and decellularized heart valves



microscope. Western blotting indicated that the expression of Gab1 protein in adenovirus-transfected endothelial cells was significantly higher than that in untransfected endothelial cells (Figure 2 A, B). In the MTT experiment, the optical density was measured at 570 nm. Thus, the larger the optical density value, the more cells. Assays at different times showed that the cell proliferation ability was greater in the experimental group than the control group (Figure 2 C, D).

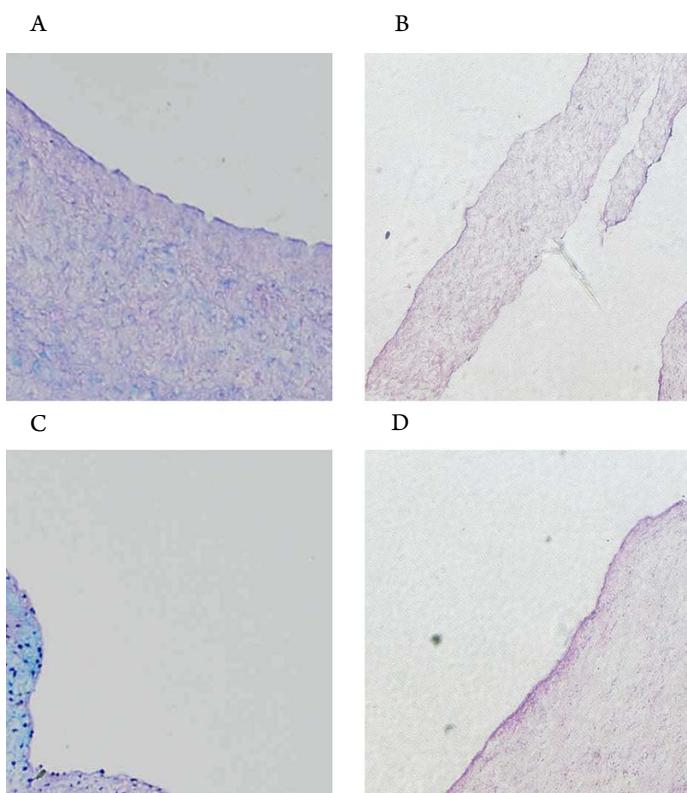
#### **Histological assessment of cellular and decellularized tissues**

AB-PAS staining indicated the amounts of GAG in the heart valves. Masson's trichrome indicated maintenance of fibers, and DAPI staining indicated cell removal through a decellularization process. (Figure 3 A-F). The DNA content of the decellularized heart valves was visibly lower than that in the native heart valves. (Figure 3, Table 1).

#### **Histomorphology of TEHVs**

At 3 days, HE staining and AB-PAS staining confirmed the contiguity of the endothelial cell monolayer of the neotissue. The control group did not form a complete endothelial layer until day 7 (Figure 4).

**Figure 4.** AB-PAS staining of heart valve of EPCs in the control group (A), HE staining of heart valve of EPCs in the control group (B); AB-PAS staining of heart valve of EPCs in the experimental group (C), HE staining of heart valve of EPCs in the experimental group (D). Original magnification: AB-PAS  $\times 100$ , HE  $\times 40$



## Discussion

Novel therapeutic interventions to halt heart valve deterioration must focus on strategies that target the cellular events controlling tissue degeneration and rejection. A common problem with implantation is the calcification of the valve over time, and thus, leading to structural valve deterioration [15, 16]. Accelerating the formation of functional endodermis on the valve surface can effectively reduce the incidence of these events. Tissue engineering aims to address this issue through in vitro fabrication of living autologous grafts with growth, repair, and remodeling capacity. Previous studies have confirmed the possibility of using EPCs from peripheral blood or bone marrow as an alternative cell source to create engineered tissue constructs [17–19]. However, EPCs are a fairly rare cell population, and, when administered intravenously, only a very small fraction of EPCs reach the target region and participate in re-endothelialization. How to increase this cell number is an urgent problem.

HGF is an angiogenic factor that stimulates EC proliferation and migration [20, 21]. HGF binds its

receptor, c-Met, and stimulates c-Met kinase activation, which in turn triggers transphosphorylation of c-Met and downstream signaling events [22]. Unlike most RTKs, which recruit Gab1 indirectly via Grb2, Gab1 can be recruited to activated c-Met through a direct mechanism based on interaction with tyrosine-phosphorylated c-Met via the Met-binding domain (amino acids 450–532) [7, 23]. Our previous study has shown that Gab1 mediates HGF/c-Met proliferation and migration signaling in human EPCs *in vitro* [13].

The focus of this study was to investigate the re-endothelialization of decellularized heart valves by HGF-induced EPCs over-expressing Gab1. Decellularized matrix is an ideal scaffold that has been frequently used in animal models for fabricating engineered heart valve grafts [24]. However, there is currently no scientific evidence that decellularized heart valves will experience a partial or complete autologous cell repopulation or endothelialization following clinical implantation, as occurs in animal models [25]. The endothelial layer acts as a natural barrier that prevents platelet aggregation and fibrin deposition on the valve surface [26].

The absence of an endothelial layer is a main reason for the calcification and degeneration of artificial or natural grafts, which are currently used in clinical settings. Indeed, clinical trials suggest that constructed TEHVs form a decellularized matrix covered with EPCs that can overcome calcification and thrombogenicity without losing their excellent hemodynamic properties [27]. In contrast, four clinical valve replacements with decellularized valves without cell seeding failed within one year owing to degeneration and rupture of the valves [28]. Therefore, establishing a confluent and functional endothelial cell layer on decellularized valve scaffolds before implantation is essential [26–28].

Our results showed that after seeding onto the decellularized valve matrix, the HGF-induced Gab1 overexpressing EPCs were viable and formed an integrated neo-endothelium on the surface of the decellularized matrix *in vitro*. Their continued proliferation implied some capacity of the neo-endothelium for growth and self-repair. Importantly, this endothelial cell monolayer stained positive for vWF and CD31.

## Conclusion

This study confirms and extends previous findings that autologous, immunologically neutral EPCs are a convenient cell source for construction of TEHVs. Thus, HGF-induced EPCs overexpressing Gab1 can endothelialize the decellularized matrix and create functional TEHVs that may then be preconditioned in a bioreactor before clinical implantation.

## Human ethics

The Medical Ethics Committee of The Affiliated Hospital of Qingdao University granted ethical approval to carry out the study within its facilities.

## Acknowledgements

We thank colleagues at the Institute for Translation Medicine of Qingdao University for assisting with all phases of the project.

## Funding

This study was supported by the Qingdao University's "Clinical+X Program". The funders had no role in study design, data collection, and analysis, or the decision to publish or in preparation of the manuscript.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 22/03/2022

## REFERENCES

- Dohmen PM, da Costa F, Yoshi S, Lopes SV, da Souza FP, Vilani R et al. Histological evaluation of tissue-engineered heart valves implanted in the juvenile sheep model: is there a need for in-vitro seeding? *The Journal of Heart Valve Disease*. 2006;15(6):823–9. PMID: 17152791
- Cebotari S, Lichtenberg A, Tudorache I, Hilfiker A, Mertsching H, Leyh R et al. Clinical Application of Tissue Engineered Human Heart Valves Using Autologous Progenitor Cells. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I132–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001065
- Sales VL, Mettler BA, Engelmayr GC, Aikawa E, Bischoff J, Martin DP et al. Endothelial Progenitor Cells as a Sole Source for Ex Vivo Seeding of Tissue-Engineered Heart Valves. *Tissue Engineering Part A*. 2010;16(1):257–67. DOI: 10.1089/ten.tea.2009.0424
- Jordan JE, Williams JK, Lee S-J, Raghavan D, Atala A, Yoo JJ. Bioengineered self-seeding heart valves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143(1):201–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.005
- Rippel RA, Ghanbari H, Seifalian AM. Tissue-Engineered Heart Valve: Future of Cardiac Surgery. *World Journal of Surgery*. 2012;36(7):1581–91. DOI: 10.1007/s00268-012-1535-y
- Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, Bagaglia F, Ricciuti B, Calabro P et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: A controversial paradigm in cell therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 181:156–68. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.004
- Nakaoka Y, Komuro I. Gab Docking Proteins in Cardiovascular Disease, Cancer, and Inflammation. *International Journal of Inflammation*. 2013; 2013:141068. DOI: 10.1155/2013/141068
- Nakaoka Y, Nishida K, Fujio Y, Izumi M, Terai K, Oshima Y et al. Activation of gp130 Transduces Hypertrophic Signal Through Interaction of Scaffolding/Docking Protein Gab1 with Tyrosine Phosphatase SHP2 in Cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2003;93(3):221–9. DOI: 10.1161/01.RES.0000085562.48906.4A
- Shioyama W, Nakaoka Y, Higuchi K, Minami T, Taniyama Y, Nishida K et al. Docking Protein Gab1 Is an Essential Component of Postnatal Angiogenesis After Ischemia via HGF/c-Met Signaling. *Circulation Research*. 2011;108(6):664–75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232223
- Aasrum M, Ødegård J, Sandnes D, Christoffersen T. The involvement of the docking protein Gab1 in mitogenic signalling induced by EGF and HGF in rat hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2013;1833(12):3286–94. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.10.004
- Sang H, Li T, Li H, Liu J. Down-Regulation of Gab1 Inhibits Cell Proliferation and Migration in Hilar Cholangiocarcinoma. *PLoS ONE*. 2013;8(11): e81347. DOI: 10.1371/journal.pone.0081347
- Zhao J, Wang W, Ha CH, Kim JY, Wong C, Redmond EM et al. Endothelial Grb2-Associated Binder 1 Is Crucial for Postnatal Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(5):1016–23. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.224493
- Fan Q, Zhang L, Zhu W, Xue S, Song Y, Chang Q. Up-regulation of Grb2-associated binder 1 promotes hepatocyte growth factor-induced endothelial progenitor cell proliferation and migration. *PeerJ*. 2019;7: e6675. DOI: 10.7717/peerj.6675
- Ravishankar P, Zeballos MA, Balachandran K. Isolation of Endothelial Progenitor Cells from Human Umbilical Cord Blood. *Journal of Visualized Experiments*. 2017; 127:S6021. DOI: 10.3791/56021
- Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of Tissue Heart Valve Substitutes: Progress Toward Understanding and Prevention. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(3):1072–80. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.033
- Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009;55(2):135–44. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03190.x
- Schmidt D, Breymann C, Weber A, Guenter CI, Neuenschwander S, Zund G et al. Umbilical Cord Blood Derived Endothelial Progenitor Cells for Tissue Engineering of Vascular Grafts. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(6):2094–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.052
- Schmidt D, Mol A, Neuenschwander S, Breymann C, Gössi M, Zund G et al. Living patches engineered from human umbilical cord derived fibroblasts and endothelial progenitor cells. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27(5):795–800. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.01.064
- Kaushal S, Amiel GE, Guleserian KJ, Shapira OM, Perry T, Sutherland FW et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. *Nature Medicine*. 2001;7(9):1035–40. DOI: 10.1038/nm0901-1035
- Ackah E, Yu J, Zoellner S, Iwakiri Y, Skurk C, Shibata R et al. Akt1/protein kinase B is critical for ischemic and VEGF-mediated angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(8):2119–27. DOI: 10.1172/JCI24726
- Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A et al. MicroRNA-92a Controls Angiogenesis and Functional Recovery of Ischemic Tissues in Mice. *Science*. 2009;324(5935):1710–3. DOI: 10.1126/science.1174381
- Ha CH, Wang W, Jhun BS, Wong C, Haussler A, Pfizenmaier K et al. Protein Kinase D-dependent Phosphorylation and Nuclear Export of Histone Deacetylase 5 Mediates Vascular Endothelial Growth Factor-induced Gene Expression and Angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(21):14590–9. DOI: 10.1074/jbc.M800264200
- Barrow-McGee R, Kermorgant S. Met endosomal signalling: In the right place, at the right time. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014; 49:69–74. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.01.009
- Dohmen PM, Ozaki S, Nitsch R, Yperman J, Flameng W, Konertz W. A tissue engineered heart valve implanted in a juvenile sheep model. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2003;9(4):BR97–104. PMID: 12709659
- Stock UA, Schenke-Layland K. Performance of decellularized xenogenic tissue in heart valve replacement. *Biomaterials*. 2006;27(1):1–2. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.100
- Kasimir M-T, Weigel G, Sharma J, Rieder E, Seebacher G, Wolner E et al. The decellularized porcine heart valve matrix in tissue engineering: Platelet adhesion and activation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(09):562–7. DOI: 10.1160/TH05-01-0025
- Dohmen PM, Lembcke A, Hotz H, Kivelitz D, Konertz WF. Ross operation with a tissue-engineered heart valve. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002;74(5):1438–42. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)03881-X
- Breuer CK, Mettler BA, Anthony T, Sales VL, Schoen FJ, Mayer JE. Application of Tissue-Engineering Principles toward the Development of a Semilunar Heart Valve Substitute. *Tissue Engineering*. 2004;10(11–12):1725–36. DOI: 10.1089/ten.2004.10.1725

Агеев Ф. Т.<sup>1</sup>, Овчинников А. Г.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ОПОРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

В статье обсуждается проблема повышения эффективности лечения пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Относительная «неудача» ранних исследований с блокаторами ренин–ангиотензин–альдостероновой системы во многом связана с отсутствием понимания того, что пациенты с СНсФВ представляют собой гетерогенную группу с различными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами развития заболевания. Поэтому при лечении этих пациентов следует использовать так называемый персонализированный подход, основанный на выделении четко очерченных фенотипов заболевания, каждый из которых характеризуется набором демографических, патогенетических и клинических характеристик. На основании литературных данных и собственного опыта авторы рассматривают четыре основных фенотипа СНсФВ: 1) фенотип с синдромом «дефицита» мозгового натрийуретического пептида, сопровождающийся умеренной/выраженной гипертрофией левого желудочка; 2) кардиометаболический фенотип; 3) фенотип со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью и 4) фенотип амилоидоза сердца. При лечении больных 1-го фенотипа предпочтительным представляется применение комбинированного препарата валсартан + сакубитрил (возможно в сочетании со спиронолактоном); при 2-м фенотипе лучше всего использовать эмпаглифлозин; при 3-м фенотипе – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил, при 4-м фенотипе – стабилизаторы трансстиретина. Те или иные черты разных фенотипов пересекаются друг с другом и могут меняться по мере прогрессирования заболевания. Тем не менее их выделение целесообразно для определения приоритетности при выборе медикаментозной терапии. Так, терапия диуретиками (предпочтительно торасемидом) должна рассматриваться при наличии застойных явлений вне зависимости от фенотипа СНсФВ; применение валсартан + сакубитрил и спиронолактона целесообразно не только при «дефиците» мозгового натрийуретического пептида, но и при наличии концентрической гипертрофии левого желудочка (кроме фенотипа амилоидоза); терапия эмпаглифлозином и сатинами может быть рассмотрена во всех ситуациях, где задействованы провоспалительные механизмы.

### Ключевые слова

Диастолическая дисфункция; фиброз миокарда; гипертрофия левого желудочка; фенотип; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

### Для цитирования

Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. Kardiologiya. 2022;62(7):44–53. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. Кардиология. 2022;62(7):44–53]

### Автор для переписки

Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Лечение больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) по-прежнему остается нерешенной проблемой. В действующих рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности (2021 г.) в разделе, посвященном СНсФВ, указано, что «...на сегодняшний день ни для одного класса препаратов не доказана способность достоверно снижать смертность и заболеваемость при СНсФВ...» [1]. Этот вывод был сделан на основании сравнительно «неудачных» результатов рандомизированных клинических исследований с блокаторами ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), в частности, с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом (РЕР-СН) [2], с блокаторами ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном (I-PRESERVE) [3] и кандесартаном (CHARM-Preserved) [4]. В исследовании TOPCAT с антагонистом минерало-

кортикоидных рецепторов спиронолактоном у больных с фракцией выброса (ФВ)  $\geq 45\%$  общий результат также оказался неудовлетворительным [5], хотя последующий анализ показал достоверное снижение первичной точки в подгруппе пациентов с американского континента, которые были отобраны преимущественно по факту высокого уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-проБНР) [6]. Большие надежды на благоприятное решение этой задачи возлагались на наиболее эффективный при другом типе СН – СН с низкой ФВ – комбинированный препарат валсартан+сакубитрил (В+С) [7]. Тем не менее результаты недавно завершившегося исследования PARAGON-HF с участием больных с СН и ФВ  $\geq 45\%$  также не выявили достоверного ( $p=0,059$ ) влияния препарата на комбинированную первичную конечную точку (сердечно-сосудистую смертность и госпитализации из-за обострения СН) [8]. Столь обидную неудачу пре-

парата В+С в испытании PARAGON-HF в какой-то мере несколько смягчает тот факт, что в подгруппе больных с ФВ от 45 до 57% (ниже медианы) улучшение первичной конечной точки оказалось достоверным и более значимым по сравнению с больными с ФВ выше 57%.

Достижение успеха в лечении пациентов с СНсФВ было связано с внедрением в широкую клиническую практику ингибиторов натрийависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ2), а также с завершением в 2021 году испытания EMPEROR-Preserved с эмпаглифлозином. В этом испытании прием эмпаглифлозина у пациентов с СН и относительно сохраненной ФВ  $\geq 40\%$  сопровождался достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смерти и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 21% [9]. Важно отметить, что изначально запланированный подгрупповой анализ показал достоверное улучшение прогноза в подгруппах пациентов с ФВ в промежутке от 40 до 50% и в промежутке от 50 до 59%, но не с ФВ  $\geq 60\%$ . Следует отметить, что достоверное снижение первичной точки в испытании EMPEROR-Preserved было достигнуто главным образом за счет снижения, числа госпитализаций из-за обострения СН, но не за счет сердечно-сосудистой смертности [9].

Среди возможных причин относительной неудачи вышеуказанных испытаний с блокаторами РААС, а также последующих испытаний со спиронолактоном, В+С и ингибиторами иНГЛТ-2 в первую очередь следует указать отсутствие четкого понимания причин и механизмов развития СНсФВ. При всей похожести симптомов и признаков СН (одышка, слабость, часто наличие застойных явлений) пациенты с СНсФВ представляют собой крайне гетерогенную группу с различными этиологическими и патогенетическими механизмами развития СН. И в этой связи попытки лечить всех пациентов с СНсФВ «под одну гребенку», то есть без учета их индивидуальных особенностей, обречены на неудачу. Нельзя не согласиться со мнением ведущего эксперта в области СНсФВ Shah S., согласно которому на примере СНсФВ наиболее ярко прослеживается современная тенденция к персонализированному подходу в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Подобный персонализированный подход основан на выделении четко очерченных фенотипов СНсФВ, каждый из которых обладает специфическим набором демографических, патогенетических и клинических характеристик [11–13].

На сегодняшний день можно выделить несколько вполне обоснованных фенотипов СНсФВ. Наиболее часто встречаемым фенотипом СНсФВ является **фенотип с синдромом «дефицита» мозгового натрийуретического пептида** (рис. 1). Этот фенотип характерен для больных с плохо леченной артериальной гипертонией, часто сопровождается выраженной гипертрофией лево-

го желудочка (ГЛЖ) и незначительно повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида. В лечении этого фенотипа может быть особенно эффективным применение комбинированного препарата В+С. В+С уменьшает тяжесть ГЛЖ и повышает толерантность к нагрузке [14–16]. Лечение этого фенотипа целесообразно дополнить антагонистом минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном [6, 17].

У значительной доли участников вышеуказанного испытания PARAGON-HF, безусловно, присутствовал этот фенотип «дефицита» мозгового натрийуретического пептида, что и предопределило выборочный успех комбинированного препарата В+С [8]. Участники этого испытания представляли собой широкую палитру патофизиологических и клинических фенотипов СНсФВ, которые не могли успешно лечиться каким-то одним препаратом. Важным положительным знаком этого испытания стали данные подгруппового анализа, согласно которому среди пациентов с ФВ от 45 до 57% (ниже медианы) применение В+С сопровождалось достоверным снижением риска первичной конечной точки на 22% ( $p=0,03$ ). Важно отметить, что терапия В+С положительно влияла на биохимические маркеры фиброза, что свидетельствовало о смещении баланса коллагена в сторону подавления его синтеза и усиления его деградации [18]. В целом все эти результаты указывают на необходимость применения препарата В+С у пациентов СНсФВ, имеющих один общий патофизиологический и клинический фенотип – «фенотип с дефицитом мозгового натрийуретического пептида и умеренной/выраженной гипертрофией».

Подтверждением эффективности препарата В+С при этом фенотипе СНсФВ стали результаты нашего проспективного рандомизированного исследования [14–16], в котором приняло участие 45 пациентов с сохраненной ФВ ( $\geq 50\%$ ), концентрической гипертонической ГЛЖ и повышенным давлением наполнения в покое или при физической нагрузке. Все участники этого исследования имели выраженную концентрическую ГЛЖ (средняя величина индекса массы миокарда  $129 \text{ г/м}^2$ ) и характеризовались относительно невысоким уровнем NT-ртгоВНР (медиана  $278 \text{ пг/мл}$ ). Выраженная ГЛЖ отчасти явилась следствием избыточного фиброза миокарда, однако сопровождалась лишь незначительным повышением миокардиального стресса и, соответственно, незначительной выработкой мозгового натрийуретического пептида. При таком варианте развития СНсФВ оптимальным препаратом как раз представляется препарат В+С. Его уникальность заключается в наличии в составе вещества сакубитрил, способного защищать натрийуретические пептиды от быстрой деградации и тем самым устранять возникающий при СНсФВ их дефицит.

Это позволяет существенно повысить биодоступность натрийуретических пептидов – веществ, обладающих многочисленными плейтропными эффектами (антигипертрофическим, антифибротическим, диуретическим), имеющих важнейшее значение именно при СНсФВ [14, 15]; с другой стороны, валсартан обеспечивает подавление активности РААС.

Антифибротический эффект препарата В+С до определенной степени обусловлен его противовоспалительным действием, что имеет принципиальное значение именно при СНсФВ, для которой характерно наличие сопутствующих провоспалительных заболеваний (ожирения, хронической болезни почек, хронической об-

структивной болезни легких), играющих ключевую роль в прогрессировании фиброза и диастолической дисфункции [19]. Применение В+С в нашем исследовании достоверно превзошло ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов по влиянию на переносимость нагрузки, главным образом за счет более значимого уменьшения выраженной фиброза и ГЛЖ (жесткости миокарда) и связанного с этим снижения давления заполнения ЛЖ [14, 15]. Очевидно, что положительные эффекты В+С были связаны не только с устранением дефицита мозгового натрийуретического пептида, но и с благотворным влиянием на процессы воспаления и фиброза: в группе В+С отмечалось достоверное снижение ключевых биохимических маркеров воспаления (моноцитарного хемотаксического белка-1) и фиброза (С-концевого пропептида проколлагена типа I) [14, 15]. Скорее всего, именно эта категория пациентов с СНсФВ, то есть имеющих выраженную ГЛЖ, незначительно повышенный уровень NT-проБНР и умеренный/выраженный фиброз миокарда, получит наибольшую пользу от терапии В+С.

Нередко успех лечения пациентов с этим фенотипом СНсФВ напрямую зависит от мощности антифибротического влияния, и одного лишь препарата В+С может оказаться недостаточно для адекватного уменьшения избытка коллагена в миокарде – патофизиологической основы повышенных жесткости ЛЖ и давления наполнения. Очевидным решением этой проблемы может стать добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона.

Возможности спиронолактона в лечении пациентов с СНсФВ были продемонстрированы в подгрупповом анализе испытания TOPCAT [6], где среди участников испытания с американского континента прием препарата сопровождался достоверным снижением риска смерти и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 18% ( $p=0,026$ ). Напротив, у пациентов, включенных в испытание из исследовательских центров России и Грузии, не отмечалось сколько-нибудь значимого эффекта: снижение риска этих осложнений составило всего 10% ( $p=0,58$ ). По всей видимости, подобные различия в эффективности спиронолактона были связаны с различным подходом к включению пациентов. Так, основным критерием включения у американских пациентов был повышенный уровень NT-проБНР, в то время как у пациентов из России и Грузии – наличие в анамнезе госпитализации из-за обострения СН. Повышенный уровень NT-проБНР свидетельствует о высоком давлении наполнения ЛЖ и выраженном фиброзе миокарда, который, в свою очередь, является морфологическим субстратом для реализации положительных эффектов спиронолактона [20].

Рисунок 1. Фенотип с синдромом дефицита МНП, сопровождающийся умеренной/выраженной гипертрофией миокарда



АД – 144/92 мм Hg;  
NTпроБНР – 225 пг/мл;  
КДР – 4,8 см; ФВЛЖ – 54%;  
ТМЖП – 1,4 см; ТЗСЛЖ – 1,3 см; ИММЛЖ – 124 г/м<sup>2</sup>;  
ИОЛП – 36 мл/м<sup>2</sup>; Е/е' – 15; СДЛА – 35 мм рт. ст.

АД – артериальное давление, NTпроБНР – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии.

Негативное влияние сопутствующих провоспалительных заболеваний на сердечную мышцу далеко не всегда сопровождается ее гипертрофией. Поскольку одним из главных механизмов воздействия этих заболеваний на миокард является микрососудистое воспаление с последующим диффузным интерстициальным фиброзом [19], протекающим без увеличения объема самих кардиомиоцитов, то значительной ГЛЖ может и не быть. Этот вариант развития СНсФВ чаще всего встречается у больных с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и может быть обозначен как **кардиометаболический фенотип** (рис. 2). Для больных этого фенотипа характерно наличие низкоинтенсивного воспалительного статуса, высокой жесткости ЛЖ и значительного повышения давления наполнения, особенно при нагрузке.

При СД2 и ожирении в большом количестве вырабатываются провоспалительные цитокины, которые запускают системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла [21] с последующим снижением биодоступности оксида азота, фиброзом миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ [10, 22]. Помимо этого, при ожирении и СД в миокарде накапливаются свободные радикалы кислорода, а при СД еще и продукты конечного гликирования, которые оказывают самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно отражается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной податливости миокарда [19]. С учетом отрицательного влияния ожирения и СД2 на течение и прогноз СНсФВ, а также частого сочетания этих двух состояний оптимальным терапевтическим вмешательством у таких пациентов будет одновременное улучшение метаболического статуса и диастолической функции ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с иНГЛТ-2 (глифлозинами).

Считается, что, помимо гемодинамической разгрузки сердца, глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде клинических и экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [23–26]. Эффективность эмпаглифлозина в лечении больных с кардиометаболическим фенотипом была продемонстрирована в нашем клиническом рандомизированном проспективном исследовании, в котором 6-месячный прием препарата у пациентов с СНсФВ и СД2 привел к значительному улучшению переносимости физической нагрузки, снижению давления наполнения ЛЖ и восстановлению ключевых резервов сердца по сравнению с группой стандартной гипогликемической терапии [27]. Выше уже было сказано, что в испытании EMPEROR-Preserved прием эмпаглифло-

Рисунок 2. Фенотип с кардио-метаболическим синдромом



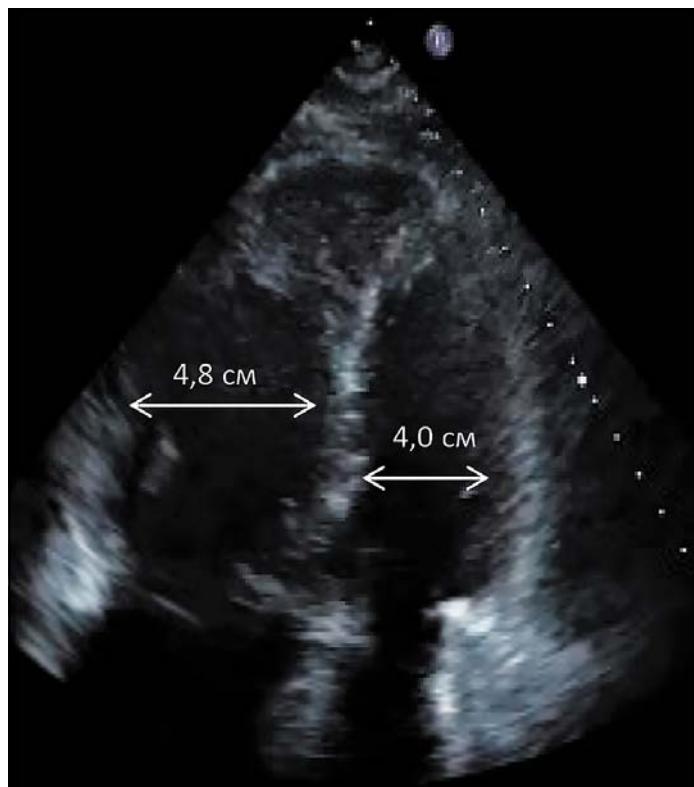
НbA1с – 7,2%; ИМТ – 33 кг/м<sup>2</sup>;  
NTproBNP – 770 пг/мл;  
КДР – 5,4 см; ФВЛЖ – 56%;  
ТМЖП – 1,1 см; ТЗСЛЖ – 1,0 см; ИММЛЖ – 102 г/м<sup>2</sup>;  
ИОЛП – 32 мл/м<sup>2</sup>; Е/е' – 18; СДЛА – 38 мм рт. ст.

НbA1с – гликований гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – sistолическое давление в левом предсердии, Е/е' – соотношение пиковой скорости Е трансмитрального диастолического потока/средней скорости пика е' тканевого допплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрального кольца в диастолу.

зина у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за обострения СН на 21% (р <0,001), причем вне зависимости от наличия или отсутствия СД [9].

Другим классом препаратов, которые могут быть эффективны при кардиометаболическом фенотипе, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, или **статины**. Эти препараты, хотя и не обладают столь мощным противовоспалительным действием, как, например, блокаторы рецепторов к интерлейкину-1, но их противовоспалительного действия вполне достаточно для того, чтобы подавить хроническое низкоинтенсивное воспаление в миокарде [21]. Статины улучшают окислительный баланс в эндотелиальных клетках

Рисунок 3. СНсФВ со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью



ФК по NYHA 3-4; влажные хрипы в нижних отделах легких; расширение яремных вен; отеки нижних третей голеней; NTproBNP – 1850 пг/мл; КДР ПЖ – 4,8 см; КДР ЛЖ – 4,0 см; ФВЛЖ – 52%; ТМЖП – 1,1 см; ИОЛП – 36 мл/м<sup>2</sup>; Е/е' – 22; СДЛА – 64 мм рт.ст.; ТЛГ – 17 мм рт.ст.

ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии, Е/е' – соотношение пиковой скорости Е трансмитрального диастолического потока / средней скорости пика е' тканевого допплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрально-го кольца в диастолу, ТЛГ – транслегочный градиент давления.

и тем самым восстанавливают биодоступность оксида азота, что, как было показано в многочисленных экспериментальных исследованиях, сопровождается реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции ЛЖ [28–30].

На сегодняшний день имеются клинические доказательства эффективности статинов при СНсФВ. В недавнем крупном мета-анализе было показано, что у больных с СН и фракцией выброса >40% прием статинов ассоциируется с достоверным снижением общей смертности на 15%, сердечно-сосудистой смертности на 17% и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 24% [31]. Со-

гласно данным нашего одноцентрового проспективного клинического исследования прием розувастатина и аторвастатина у 59 больных с СНсФВ, которые или никогда не принимали статины или не принимали их, по меньшей мере, в течение 6 месяцев, сопровождался значительным улучшением переносимости нагрузки и ключевых диастолических показателей (допплеровского соотношения Е/е', объема левого предсердия, систолического давления в легочной артерии). Положительный эффект статинов был тем более заметен, чем тяжелее были исходные нарушения диастолы и выше был уровень С-реактивного белка [32]. Большинство участников исследования имели признаки кардиометаболического фенотипа: все пациенты имели артериальную гипертонию, 92% имели избыточную массу тела или ожирение, 39% имели хроническую болезнь почек, 31% – СД2 [32]. В другом нашем испытании среди 223 больных с компенсированным (бессимптомным) гипертоническим сердцем и избыточной массой тела/ожирением отсутствие приема статинов ассоциировалось с трехкратным увеличением риска развития СНсФВ и двукратным увеличением риска прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ [33, 34]. Очевидно, что микровоспалительные процессы, выраженные в различной степени интенсивности, присутствуют практически при всех фенотипах СНсФВ, поэтому статины следует применять, по сути, у каждого пациента с СНсФВ (естественно, при отсутствии противопоказаний).

Медленное, но упорное прогрессирование фиброза приводит к повышению жесткости миокарда и вынужденному в начале компенсаторному, а затем и патологическому росту давления наполнения с формированием левосторонней легочной гипертонии. У ряда больных с СНсФВ высокое давление в легочной артерии формируется не только за счет пассивного (посткапиллярного) компонента, но и за счет сужения легочных артериол (реактивного или прекапиллярного компонента), и в таких случаях говорят о реактивной или смешанной (пре-и посткапиллярной) легочной гипертонии.

По сравнению с венозной легочной гипертонией реактивная легочная гипертония носит более устойчивый характер и часто ассоциируется с развитием правожелудочковой недостаточности. Такой фенотип СНсФВ можно обозначить как **СНсФВ со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью** (рис.3); последняя, как правило, ассоциируется с повышением центрального венозного давления и застойными явлениями по большому кругу кровообращения [35].

Высокое центральное венозное давление приводит к нарушению лимфооттока от легких, из-за чего в интерстициальном пространстве легких скапливается избыточное количество жидкости, что нарушает газообмен, снижает растяжимость легких и усиливает восприятие боль-

ным одышки. Кроме того, при высоком центральном венозном давлении снижается фильтрационное давление в почках, что уменьшает выведение из организма иона натрия и способствует задержке жидкости: формируется кардиоренальный синдром [36]. Фенотип СНсФВ со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью характеризуется наиболее тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом с развитием значительных застойных явлений по большому кругу кровообращения, нередко с вовлечением почек [35]. В лечении этого фенотипа наряду с симптоматической терапией мочегонными, предпочтительно **торасемидом** [37], препаратом выбора может стать ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 **силденафил**, действие которого направлено не только на снижение легочного сосудистого сопротивления (что сопровождается разгрузкой правого желудочка), но и на снижение давления наполнения ЛЖ [38, 39]. Последнее свойство силденафилла крайне важно, поскольку изолированное устранение высокого легочного сосудистого сопротивления без параллельного снижения давления наполнения ЛЖ чревато резким повышением давления в легочных венах и развитием отека легких [40]. Принципиальным условием эффективного использования силденафилла у пациентов с СНсФВ является четко верифицированное наличие реактивной/смешанной формы легочной гипертонии, критериями которой являются систолическое давление в легочной артерии выше 40 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление выше 3 единиц Вуда (и/или транслегочный градиент давления  $>15$  мм рт. ст.) [40]. Все без исключения положительно завершившиеся исследования с силденафилом у больных СНсФВ проводились именно у пациентов со смешанной легочной гипертонией [39, 41, 42]. В нашем проспективном рандомизированном исследовании с участием 50 пациентов с СНсФВ и пре- и посткапиллярной легочной гипертонией терапия силденафилом в дозе 75–150 мг/сут. сопровождалась улучшением переносимости нагрузки и снижением функционального класса СН, что явилось следствием благоприятного воздействия препарата на тонус легочных сосудов, сократительную функцию правого желудочка и давление наполнения ЛЖ как в покое, так и во время физической нагрузки [38].

При описании фенотипов СНсФВ нельзя не сказать о стоящем особняком фенотипе амилоидоза сердца (рис. 4), представленным главным образом транстиреиновой кардиомиопатией. Этот фенотип встречается примерно у 10–20% пациентов с СНсФВ, преимущественно у мужчин старше 60 лет [43]. Амилоидоз сердца характеризуется, как правило, высокой ФВ (обычно выше 60%) и выраженной ГЛЖ и часто сочетается с неврологическими и кишечными расстройствами [44]. Самостоятельность этого фенотипа подтверждается тем фактом, что

Рисунок 4. Фенотип амилоидоза сердца, мужчина 68 лет



NTproBNP – 3300 пг/мл;  
КДР – 4,6 см; КСР – 3,8 см; ФВЛЖ – 64%;  
ТМЖП – 1,6 см; ТЗСЛЖ – 1,5 см;  
Е/е' – 32; СДЛА – 50 мм рт. ст.

NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии, Е/е' – соотношение пиковой скорости Е трансмитрального диастолического потока/средней скорости пика е' тканевого допплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрального кольца в диастолу.

ни один из вариантов антифибротической и противовоспалительной терапии, включая комбинированный препарат В+С и иНГЛТ-2 эмпаглифлозин, оказались неэффективны как раз у пациентов с СНсФВ и ФВ выше 60%. Скорее всего, «нулевой» эффект В+С и иНГЛТ-2 у этих пациентов обусловлен отсутствием у них низкоинтенсивного воспалительного/фибротического поражения миокарда, а высокая ФВ является следствием накопления амилоидного белка в миокарде, приводящего к выраженной концентрической гипертрофии и гемодинамически «выгодному» уменьшению полости ЛЖ. Алгоритм диагностики таких больных включает комплекс клиниче-

Таблица 1. Клинические фенотипы СНсФВ и варианты их терапии

Фенотип	Особенности	Уровень NTproBNP	Предпочтительная терапия
1. Синдром «дефицита МНП»	АГ + ГЛЖ ± фиброз (± ИБС, ХОБЛ, ХБП, ожирение)	от ↔ до ↑	В+С* ± спиронолактон
2. Кардиометаболический синдром	Ожирение, СД (± ИБС, АГ, ХОБЛ, ХБП)	↑↑	иНГЛТ-2* (эмпаглифлозин) + статины*
3. Со смешанной АГ и недостаточностью ПЖ ± кардио-рениальным синдромом	↑ЦВД, застойные явления по большому кругу кровообращения, СДЛА ≥40 мм рт. ст., тяжелое течение	чаще ↑↑↑	Силденафил, торасемид**
4. Амилоидоз сердца (чаще ТТКМП)	Чаще мужчины старше 60 лет, с ФВЛЖ более 60%	чаще ↑↑↑	Стабилизаторы транстиретина

МНП – мозговой натрийуретический пептид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, В+С – валсартан+сакубитрил, иНГЛТ2 – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера типа 2, СД – сахарный диабет, АГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ЦВД – центральное венозное давление, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТТКМП – транстиретиновая кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса, ↔ – без изменений, ↑ – незначительное повышение, ↑↑ – умеренное повышение, ↑↑↑ – значительное повышение. \* – комбинация В+С, иНГЛТ-2 и статинов может быть рассмотрена при 1, 2 и 3 фенотипах. \*\* – при застойных явлениях предпочтителен торасемид.

ских и визуализирующих методик, включая сцинтиграфию миокарда, а также анализ специфических биохимических и иммунологических маркеров [45, 46]. Пациентам с транстиретиновой кардиомиопатией показано лечение специфическим стабилизатором транстиретина тафамидисом; доказано, что применение тафамидиса обеспечивает достоверное улучшение прогноза и качества жизни [47].

## Заключение

Таким образом, текущее лечение пациентов с СНсФВ, наряду с обязательной базовой терапией основного заболевания (ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, СД2 и пр.), приведшего к развитию

СНсФВ, должно предусматривать приоритетный фенотип СНсФВ. Более четкое выделение различных клинических фенотипов СНсФВ станет ключевой задачей ближайших клинических испытаний, решение которой позволит улучшить лечение каждого конкретного пациента с СНсФВ.

Работа выполнена при поддержке Минздрава России (Гос. задание по теме 222011900002-9).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.02.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2022;24(1):4–131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. European Journal of Heart Failure. 1999;1(3):211–7. DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00039-2
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
- Pfeffer MA, Braunwald E. Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Reflections on Its Treatment With an Aldosterone
- Antagonist. JAMA Cardiology. 2016;1(1):7–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2015.0356
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkalla AR et al. Angiotensin–niraprilin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Niraprilin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
- Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung and Blood Institute Working Group Summary. Circulation. 2020;141(12):1001–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
- Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2017;10(3):233–44. DOI: 10.1007/s12265-017-9756-y
- Zhu K, Ma T, Su Y, Pan X, Huang R, Zhang F et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: Every Coin Has Two Sides. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:683418. DOI: 10.3389/fcvm.2021.683418

13. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlström U, Brugts JJ, Linssen GCM et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):973–82. DOI: 10.1002/ejhf.2169
14. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Blankova Z.N., Borisov A.A., Ageev F.T. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):117–27. [Russian: Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Бланкова З.Н., Борисов А.А., Агеев Ф.Т. Роль ингибиторов неприлизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2020;60(11):117–27]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1352
15. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Potekhina A.V., Vitsenya M.V., Ageev F.T. Potential of valsartan+ sacubitril therapy in hypertensive heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):80–91. [Russian: Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Потехина А.В., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):80–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4568
16. Gvozdeva AD, Ovchinnikov AG, Blankova ZN, Borisov AA, Ageev FT. Angiotensin neprilysin inhibition in HFpEF and advanced left ventricular hypertrophy: the rationale, design, and preliminary results of a randomized open-label pilot study. P233381. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(Suppl S2):2–322. [Av. at: <https://esc365.escardio.org/presentation/233381>]. DOI: 10.1002/ejhf.2297
17. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263–75]
18. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):503–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
19. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
20. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Kardiologiya*. 2017;57(S2):367–82. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология* 2017;57(S2):367-82]. DOI: 10.18087/cardio.2393
21. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021;42(43):4431–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab653
22. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AYu, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
23. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1690–700. DOI: 10.1002/ejhf.1328
24. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495–507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123
25. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z
26. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):148. DOI: 10.1186/s12933-014-0148-1
27. Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zherebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P. et al. Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):60–73. [Russian: Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П. и др. Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования). *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):60–73]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211603160
28. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(4):415–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.009
29. Antoniades C, Bakogiannis C, Leeson P, Guzik TJ, Zhang M-H, Toussaint D et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2011;124(3):335–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985150
30. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Sasaki N, Iwasaku T et al. Atorvastatin ameliorates cardiac fibrosis and improves left ventricular diastolic function in hypertensive diastolic heart failure model rats. *Journal of Hypertension*. 2014;32(7):1534–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000184
31. Bielecka-Dabrowa A, Bytyçi I, Von Haehling S, Anker S, Jozwiak J, Rysz J et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):188. DOI: 10.1186/s12944-019-1135-z
32. Ovchinnikov AG, Dreeva ZV, Potekhina AV, Arefieva TI, Masenko VP, Ageev FT. Statins improves functional capacity and restores LV diastolic reserve in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(Suppl S1):418. DOI: 10.1002/ejhf.1488
33. Ovchinnikov AG, Ojerelyeva MV, Ageev FT. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFPEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl S1):328
34. Ovchinnikov A.G., Ozhereleva M. V., Masenko V.P., Ageev F.T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. *Russian Heart Journal*. 2017;16(3):185–96. [Russian: Овчинников А. Г., Ожерельева М.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(3):185-96]
35. Ovchinnikov A.G., Gavryushina S.V., Ageev F.T. Pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(2):114–29. [Russian: Овчинников А.Г., Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Легоч-

- ная гипертония, связанная с диастолической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(2):114-29]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.2.2210
36. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ibragimova N.M., Barabanova E.A., Yushchyuk E.N., Ageev F.T. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. Kardiologija. 2019;59(8S):4-14. [Rusian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Юшук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных с СНсФВ. Часть II: роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.n393
37. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NS-FW and high filling pressure of the LV. Russian Heart Failure Journal. 2012;13(6):320-33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и давление наполнения ЛЖ у больных с компенсированной СНсФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(6):320-33]
38. Belyavskiy E, Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ageev FT, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):408. DOI: 10.1186/s12872-020-01671-2
39. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. Circulation. 2011;124(2):164-74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
40. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. Circulation. 2012;126(8):975-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
41. Optiz CF, Hooper MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(4):368-78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.047
42. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, ten Freyhaus H, Hellmich M et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. International Journal of Cardiology. 2019;283:152-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.078
43. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends in Cardiovascular Medicine. 2018;28(1):10-21. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004
44. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. Current Opinion in Cardiology. 2018;33(5):571-9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000547
45. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. European Heart Journal. 2015;36(38):2585-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338
46. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. European Heart Journal. 2017;38(38):2879-87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx350
47. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine. 2018;379(11):1007-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689

## Комментарий относительно новых данных, опубликованных после принятия к публикации статьи «Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы»

Одним из важных положений, изложенных в статье: «Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы» явилось признание того, что «... те или иные черты разных фенотипов пересекаются между собой и могут модифицироваться по мере прогрессирования заболевания ...» [1]. Иными словами, каждый из больных СНсФВ определенного преобладающего клинического фенотипа, как правило, демонстрирует черты других фенотипов, проявляющихся у него в меньшей степени или в более поздние сроки заболевания. Это и не удивительно, поскольку, например, больной с тяжелой артериальной гипертонией и гипертрофией ЛЖ с преобладающим фенотипом «дефицита МНП» не застрахован от наличия (присоединения) у него ожирения или сахарного диабета, которые будут привносить в клиническую картину СНсФВ элементы «кардио-метаболического» фенотипа, а при дальнейшем прогрессировании диастолических расстройств и трансформацию его в фенотип «смешанной легочной гипертензии с правожелудочковой недостаточностью». Та же ситуация может иметь место и у больных СНсФВ с не менее распространенным «кардио-метаболическим» фенотипом. Эти три фенотипа СНсФВ формируются при участии общих и тесно взаимосвязанных патогенетических механизмов, включающих низкоинтенсивное микрососудистое воспаление разной этиологии, как причины избыточного реактивного фиброза миокарда, приводящего, в свою очередь, к повышению миокардиальной и камерной жесткости и, как следствие, росту давления наполнения ЛЖ с формированием сначала венозной, а затем и смешанной легочной гипертензии (ЛГ).

Такое понимание механизмов развития заболевания делает обоснованной необходимость комбинированной терапии больных СНсФВ с акцентированным применением иНГЛТ-2 и валсартана/сакубитрила, дополнен-

ным антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Части больных по показаниям следует добавить статины, а при наличии смешанной ЛГ – сиденфила.

Эффективность такого комбинированного подхода к лечению большинства больных СНсФВ была подтверждена в недавно опубликованной статье M. Vaduganathan et al., в который были представлены результаты специального объединенного статистического анализа четырех исследований с валсартаном/сакубитрилом (АРНИ) [PARADIGM-HF и PARAGON-HF], иНГЛТ2 эмпаглифлозином [EMPEROR program] и субанализа исследования TOPCAT со АМКР спиронолактоном у больных с умеренно низкой и сохранной сердечной недостаточностью [2]. Авторами было показано, что перевод больных с иАПФ на АРНИ с последующим добавлением АМКР, а потом и иНГЛТ2 (т.е. тройная комбинация), ассоциируется с последовательным, от препарата к препаратуре, снижением риска развития первичной точки (сердечно-сосудистая смерть или СН госпитализации) в подгруппах с ФВЛЖ от 45 до 54% (коэффициент риска [ОР] 0,49 [95% ДИ 0,32–0,74]) и с ФВЛЖ от 55 до 64% (ОР 0,54 [95% ДИ 0,37–0,80]) по сравнению со стандартной терапией ингибиторами АПФ или сартанами + бета-адреноблокаторы.

Особо следует отметить, что в подгруппе больных СНсФВ с ФВЛЖ  $\geq 65\%$  достоверного снижения риска первичной точки достигнуто не было (ОР 1,17 [95% ДИ 0,65–2,10]). С чем это связано? Можно предположить, что в эту подгруппу вошло значительное число больных с фенотипом амилоидоза сердца (чаще транстиреиновой кардиомиопатии), для которого характерно наличие высокой ФВЛЖ > 60% и у которых терапия АРНИ, иНГЛТ2 и АМКР может быть малоэффективной.

**Дата поступления комментария 27.05.2022**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):3–11. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):3–11]
2. Muthiah Vaduganathan et al. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022; 145:00–00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929

Алексеева И. В.<sup>1</sup>, Уразгильдеева С. А.<sup>2</sup><sup>1</sup> Курортная кардиологическая клиника «Черная Речка», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Обзорная статья посвящена описанию участия фактора фон Виллебранда (ФВ), играющего важную роль в тромбообразовании при повреждении сосудов, в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом. Избыточное образование и дисфункция ФВ, приводящие к внутрисосудистому тромбозу, способствует развитию дисфункции эндотелия, сосудистого воспаления, и, как следствие, инициации и прогрессированию атеросклероза. В обзоре представлена информация, основанная на анализе полнотекстовых публикаций в сервисе PubMed, содержащих данные о роли ФВ в развитии атеросклероза и его осложнений, а также о потенциальных возможностях влияния на этот показатель.

Ключевые слова

Фактор фон Виллебранда; тромбоз; дисфункции эндотелия; сосудистое воспаление; атеросклероз

Для цитирования

Alekseeva I.V., Urazgildeeva S.A. Functional heterogeneity of the von Willebrand factor: pathogenetic significance and practical aspects of use in cardiology. *Kardiologiya*. 2022;62(7):54–60. [Russian: Алексеева И.В., Уразгильдеева С.А. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии. *Кардиология*. 2022;62(7):54–60]

Автор для переписки

Уразгильдеева Сорейя Асафовна; E-mail: docsa64@yandex.ru

### Введение

Общепринятая тактика первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (АССЗ), основанная на пропаганде здорового образа жизни, достижениях лекарственной терапии и хирургического лечения, привела к существенному снижению числа неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий и связанной с ними смертности в развитых странах мира. В то же время не может не настораживать тот факт, что в отличие от тенденции к снижению частоты ССЗ у лиц более старших возрастных групп, среди молодых людей (в возрасте до 50 лет) распространность этой патологии за тот же период времени либо оставалась стабильно высокой, либо возрастала [1, 2].

При этом необходимо отметить, что СС события происходят даже у пациентов, получающих оптимальную медицинскую помощь. Именно поэтому оправдан поиск новых и дополнительных маркеров СС риска, которые могут модифицировать подходы к профилактике СС осложнений (ССО), особенно у лиц молодого возраста. В качестве одного из таких показателей может выступать повышенный уровень фактора фон Виллебранда (ФВ), который играет важную роль в тромбообразовании при повреждении сосудов. Избыточное образование и дисфункция ФВ, приводящие к внутрисосудистому тромбозу, способствует, кроме того, по мнению некоторых авторов, развитию эндотелиальной дисфункции, со-

судистого воспаления, инициации и прогрессированию атеросклероза [3–5].

В настоящем обзоре представлена информация, основанная на анализе полнотекстовых публикаций базы данных PubMed за период с 1990 по декабрь 2020 г. по результатам поиска с использованием ключевых слов «von Willebrand factor, endothelium and atherosclerosis». В результате проведенного поиска было найдено 132 резюме статей. После проведения детального анализа на соответствие публикаций поставленным задачам 82 публикаций было решено не включать в анализ в связи с отсутствием полного текста статьи или несоответствием предварительно разработанному плану обзора. Таким образом, было отобрано 50 полнотекстовых статей: 1 мета-анализ, 19 обзоров и 30 результатов оригинальных исследований. Кроме того, в обзор включены результаты 4 более ранних работ, содержащих важные базовые сведения о ФВ и данные, относящиеся к участию ФВ в развитии атеросклероза и его осложнений. Использование этих публикаций позволило более полно осветить роль ФВ в развитии сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом.

### Роль ФВ во внутрисосудистом тромбообразовании

Впервые заболевание, вызванное дефицитом ФВ, было описано в 1926 году профессором Эриком Адольфом фон Виллебрандом (Erik Adolf von Willebrand), который выявил новую форму наследственного кровоточащегоdia-

теза у близких родственников в одной из семей на Аландских островах Финляндии [6]. Заболевание характеризуется возникновением эпизодических кровотечений за счет дисфункции тромбоцитов и связано с врожденным дефицитом ФВ.

ФВ – мультимерный плазменный гликопротеин, необходимый для осуществления нормального гемостаза при повреждении сосудов. ФВ синтезируется в мегакариоцитах и клетках эндотелия в виде крупных полимеров, содержащих четыре повторяющиеся субъединицы или домена [5, 7, 8]. Мультимеризация ФВ – это сложный многоступенчатый процесс: мономеры ФВ сначала димеризуются в эндоплазматическом ретикулуме, образуя про-ФВ, затем соединяются в зрелые мультимеры в аппарате Гольджи. Зрелые мультимеры ФВ хранятся в тельцах Вейбеля-Паладе (Weibel-Palade) в эндотелиальных клетках и  $\alpha$ -гранулах мегакариоцитов и тромбоцитов. В процессе эндопротеолической трансформации про-ФВ, кроме зрелого ФВ, образуется также его пропептид (ФВ-Ag II), играющий роль в модуляции воспалительных процессов [9, 10].

При стимуляции клеток эндотелия в случае повреждения ткани и воспалительной реакции тельца Вейбеля-Паладе транслоцируются на плазматическую мембрану клетки, а зрелый ФВ и ФВ-Ag II совместно секретируются. ФВ контролирует адгезию и агрегацию тромбоцитов в местах повреждения сосудов и участвует в тромбоцит-тромбоцитарном взаимодействии через связывание гликопротеина IIb/IIIa. Кроме того, ФВ действует как белок-шаперон для фактора свертывания VIII, обеспечивая его стабильность и функционирование в процессе образования фибрина [7]. Сверхбольшие мультимеры ФВ чрезвычайно реактивны и гиперадгезивны, при взаимодействии с тромбоцитами вызывают их спонтанную адгезию/агрегацию. Самые большие мультимеры ФВ, содержащиеся в гранулах для хранения, могут определяться в нормальной плазме только временно, например, после индукции секреции ФВ из эндотелиальных хранилищ [8]. В месте повреждения сосудов и воспаления физиологические секретагоги, такие как тромбин, фибрин и гистамин, могут вызывать высвобождение этих необычно больших, биологически активных мультимеров ФВ из тельца Вейбеля-Паладе [11]. Чтобы избежать накопления мультимеров ФВ, размер белка регулируется металло-протеазой ADAMTS13 (disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif). ADAMTS13 связывается с доменом A2 и, действуя как ферментативные ножницы, расщепляет длинноцепочечные мультимеры, высвобождая мелкие, менее активные молекулы ФВ. В неповрежденных сосудах, когда скорость сдвига (или величина градиента скорости движения слоев крови) низкая, ФВ циркулирует в шаровидной форме в виде «свернутой пружины». Адгезия тромбоцитов, опосредован-

ная ФВ, происходит наиболее интенсивно при высоких скоростях сдвига, т. е. в артериях и артериолах, а также в микроциркуляторном русле. При высоких скоростях сдвига шаровидный ФВ быстро разворачивается и удлиняется в длинноцепочечную молекулу, изменяя свой функциональный статус от неактивного до высокореактивного [8].

Недавние исследования подтверждают гипотезу о том, что группа крови АВО оказывает количественное и качественное воздействие на ФВ, а также влияет на конкретные аспекты тромбообразования. Так, уровень ФВ в плазме крови здоровых лиц с группой крови О (I) примерно на 25% ниже, чем у здоровых носителей других групп крови. Кроме того, ФВ у лиц с группой крови О (I) демонстрирует повышенную восприимчивость к протеолизу ADAMTS13 и меньшую способность к взаимодействию с тромбоцитами [12].

## ФВ и воспаление

Предположение о том, что ФВ может выступать в качестве одного из белков острой фазы воспаления, было выдвинуто рядом исследователей достаточно давно. Ассоциация повышенного уровня ФВ с воспалением и повреждением эндотелия наблюдалась при гломерулонефrite, артериите, диабете и сепсисе [6]. Так, B. E. Pottinger et al. выявили повышение уровня ФВ у 19 пациентов с острыми инфекционными заболеваниями бактериального, вирусного или паразитарного происхождения [13].

Воспаление – это сложный биологический ответ на повреждающее воздействие, начинающийся с активации резидентных иммунных клеток, в первую очередь тканевых макрофагов, и высвобождения медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 1 (IL-1) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Эти цитокины связывают рецепторы и активируют эндотелиальные клетки, вследствие чего из тельца Вейбеля-Паладе высвобождается ФВ и Р-селектин, действующий как молекула клеточной адгезии и принимающий активное участие в процессе миграции лейкоцитов в участок повреждения. В кровотоке ФВ также связывается с нейтрофилами в составе нейтрофильных внеклеточных сетей (neutrophil extracellular networks или NETs) и медиаторами воспаления, высвобождаемыми активированными нейтрофилами. В результате сеть, в которую попадают как тромбоциты, так и лейкоциты, способствует образованию тромбов, а также поддержанию воспаления, в том числе и асептического, развивающегося при таких метаболических нарушениях, как ожирение или диабет [8]. При этом у пациентов с системным воспалением наблюдается снижение активности ADAMTS13 [14], то есть воспаление может потенциально активировать тромбоз, вызывая выраженный дисбаланс между ФВ и ADAMTS13.

ФВ также активирует систему комплемента, участвующего в патогенезе воспалительных и тромботических нарушений, а том числе при аутоиммунных заболеваниях [8]. Недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что ФВ может способствовать активации комплемента по альтернативному пути [15]. Кроме того, некоторые белки поздних стадий каскада комплемента могут напрямую активировать протромбиназный комплекс, катализирующий превращение протромбина в тромбин. Так, в экспериментальных моделях, созданных из эндотелиальных клеток пульповой вены человека, было обнаружено, что компоненты системы комплемента прикрепляются к длинноцепочечным молекулам (или так называемым «струнам») ФВ на поверхности эндотелия и способствуют каскадной активации белков свертывающей системы [16]. При тромботических микроangiопатиях дефицит ADAMTS13 связан с аномальной активацией комплемента [17]. Известно, что у многих пациентов во время воспалительных заболеваний, чаще всего инфекционной природы, могут возникать сходные проявления [18]. С этой точки зрения, как дефицит ADAMTS13, так и сами воспалительные стимулы могут увеличивать концентрацию сверхкрупных комплексов ФВ на поверхности эндотелиальных клеток и, в свою очередь, вызывать активацию комплемента с неконтролируемым синтезом анафилатоксинов/мембраноатакующего комплекса (МАК), что усугубляет повреждение тканей [16, 17, 19].

## ФВ и дисфункция эндотелия

Более тридцати лет назад Boneu B. и его коллеги опубликовали отчет о повышенном уровне плазменного ФВ у пациентов с артериитом, диабетом и сепсисом. Они пришли к выводу, что повышенные уровни этой молекулы указывают на повреждение эндотелия и, возможно, могут быть фактором, способствующим тромбозу при артериальных заболеваниях [20]. На процесс прикрепления тромбоцитов к эндотелию влияют силы отталкивания, обусловленные электроотрицательным зарядом как мембран тромбоцитов, так и эндотелиальных клеток. Важен также синтез и высвобождение ингибиторов активации тромбоцитов простациклина (PGI2) и оксида азота (NO), которые могут действовать локально на тромбоциты, находящиеся вблизи стенки сосуда. Кроме того, существуют вещества, экспрессируемые на поверхности эндотелиальных клеток, способные снижать интенсивность активации тромбоцитов за счет удаления потенциальных агонистов. Например, АДФ-азы разрушают аденоzinийфосфат, гепарансульфат участвует в инактивации тромбина, а тромбомодулин индуцирует изменение субстратной специфичности тромбина, делая его неспособным стимулировать тромбоциты [21–23]. С другой стороны, дисфункция эндотелия может создавать условия для адгезии тромбоцитов даже без воздействия дополнительных стиму-

лов. Мембранные эндотелиальные клетки содержат несколько рецепторов адгезии: интегрины, кадгерины, молекулы клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов и селектины, присутствующие также на мембранах тромбоцитов (за исключением кадгеринов) [24–26]. Уровни экспрессии этих рецепторов могут значительно варьироваться при активации или стимуляции клеток [21, 27].

В 2006 г. U.M. Vichert в своем обзоре, освещающем роль ФВ в качестве маркера эндотелиальной дисфункции, обобщил представления о секреции и катаболизме ФВ в культивируемых клетках, а также особенности регуляции уровней ФВ в плазме. В статье подробно обсуждаются экспериментальные и эпидемиологические данные, связывающие уровни ФВ в плазме с атеросклерозом и СС событиями в связи с другими традиционными или новыми факторами СС риска [28]. Автор приводит сведения о том, что вазоактивные гормоны, такие как адреналин и вазопрессин, а также его аналог десмопрессин, резко повышают уровень ФВ в плазме крови за счет экзоцитоза из клеток эндотелия. Другие факторы, такие как гипоксия и напряжение сдвига, также могут индуцировать секрецию ФВ из культивируемых эндотелиальных клеток [29, 30], а цитокины TNF- $\alpha$ , IL-8 и IL-6 потенцируют высвобождение ФВ [8, 30]. NO – один из наиболее мощных эндогенных вазодилататоров, стимулирующий продолжительную релаксацию сосудов, оказывает ингибирующее действие на высвобождение ФВ из клеток эндотелия [29]. Гормон инсулин, который активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), также является возможным ингибитором секреции ФВ [31]. Таким образом, по мнению некоторых исследователей, эндотелиальная дисфункция представляет собой некий фон, который связывает ФВ, воспаление и тромбоз.

## Участие ФВ в патогенезе атеросклероза

Одним из важнейших аспектов взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток является возможность их влияния на инициацию и прогрессирование атеросклероза. Причем это влияние может быть реализовано, в числе прочих, и через гиперпродукцию ФВ. Однако участие ФВ в атерогенезе до сих пор полностью не доказано [32]. Так, было установлено, что в эндотелиальных клетках атеросклеротического поражения у экспериментальных животных наблюдается высокая концентрация телец Вайбеля–Паладе, содержащих ФВ, а окисленные липопротеины низкой плотности и высокое напряжение сдвига – два фактора, участвующие в атерогенезе, могут индуцировать экзоцитоз телец Вайбеля–Паладе и выброс ФВ и Р-селектина в плазму [30, 33, 34].

В экспериментальных работах G. Theilmeier et al., изучалось влияние гиперхолестеринемии (ГХС) на эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие у лаборатор-

ных животных. Пути иммобилизации тромбоцитов человека были подробно описаны в ходе перфузионных исследований *in vitro*. *In vitro* связывание тромбоцитов, в основном было, опосредовано тромбоцитарным GPIb. Авторы исследования считают, что ГХС приводит к рекрутингу тромбоцитов через ФВ, GPIb альфа и Р-селектин в места, подверженные поражению, прежде чем сами повреждения будут обнаружены [35].

Еще в 70-х годах прошлого века V. Fuster et al. наблюдали отсутствие атеросклероза аорты у гомозиготных свиней с удаленным с помощью методики «gene knockout» геном ФВ (ФВ (−/−)). В то же время у свиней с ФВ (+/+) содержавшихся в тех же условиях, определялись выраженные атеросклеротические изменения аорты [34]. В 2001 году N. Methia et al. продемонстрировали, что ранние атеросклеротические поражения, жировые полоски и фиброзные бляшки, образовавшиеся в синусе аорты ФВ (−/−) мышей, были меньше и содержали меньше макрофагов, чем таковые у ФВ (+/+) мышей [36]. В 2003 году F. Qin et al. доказали *in vitro*, в экспериментах на аорте мышей, что ФВ непосредственно, в прямой дозозависимой форме стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток – одного из основных компонентов атеросклеротических бляшек [37].

ADAMTS13 также косвенно модулирует атеросклероз путем расщепления сверхкрупных мультимеров ФВ, которые могут активно участвовать в рекрутинге макрофагов и нейтрофилов при воспалении бляшки, обладая потенциальным защитным действием на прогрессирование атеросклеротического поражения [38]. Так же на животных моделях было обнаружено, что анти-ФВ агенты оказывают защитное действие в отношении атерогенеза [39]. Несколько более поздних исследований на мышах показывают, что ось ФВ/ADAMTS13 модулирует сосудистое воспаление в дополнение к тромбозу в экспериментальных моделях [40]. Несмотря на достаточное количество доказательств на животных моделях, однозначная защитная роль дефицита ФВ для развития атеросклероза у человека продемонстрирована не была. Результаты выполненных аутопсий показали, что даже пациенты с врожденным дефицитом ФВ типа 3, когда ФВ вообще не вырабатывается, не были полностью защищены от атеросклероза [41].

Данные о связи между ФВ и атерогенезом были недавно дополнены исследованиями взаимодействия между ФВ и липопротеидами высокой плотности (ЛВП). В работах D.W. Chung et al. было продемонстрировано, что ЛВП и его основной аполипопротеин АпоA-I могут оказывать

## ATTR-КМП – ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ  
ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА  
МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ  
**ЖИТЬ ДОЛЬШЕ**  
С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ  
ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ<sup>1</sup>

Виндамекс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)<sup>1,2</sup>

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо<sup>1</sup>



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамекс показан для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из измельченных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания: Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надлежащие методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжать применение надлежащего метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Врачам следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстиретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в лечении, включая необходимость трансплантации сердца. Стандарт оказания медицинской помощи включает в себя консультации с кардиологом, неврологом, генетиком, диетологом, социальным работником, психологом и социальным работником. В связи с отсутствием доступных методов диагностики тафамидиса следует прибегать к трансплантации сердца. Может возникнуть повышение показателя функциональных печеночных проб и снижение уровня тирокина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбита в каждой капсуле. Сорбита является источником фруктозы. Следует учитывать, что антидействующий эффект применения одновременно препарата, содержащего сорбита (или фруктозу), а также потребления сорбита (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбита в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на biodоступность других лекарственных препаратов, для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить АЛ-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сцинтиграфия с гетротропными радиофармпрепаратами и анализами крови/мочи и/или гистологическим исследованием биоптатов, а также генетизирование транстиретина (ATTR) для того, чтобы окрацифировать процесс как дикий тип или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамекс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамекс можно принимать независимо от приема пищи. Виндамекс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглутамина. Тафамидис и тафамидис метглутамина не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамекса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, лечение начинается с применением более высоких доз тафамидиса. В связи с отсутствием доступных методов диагностики тафамидиса следует начинать лечение, опираясь на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом III по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в больших массах обнаруживаются непереваренные капсулы Виндамекса, то при возможности следует принять дозу препарата Виндамекс 61 мг (тафамидис) вновь. В случае приема препарата в виде порошка, следует использовать обычную речевую форму препарата на следующий день. Лечение: Режима проблемной базисной терапии, основанной на безопасности отсрочен улучшения воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимались как 4 × 20 мг тафамидиса метглутамина ежедневно в 30-месячном планце контролируемого исследования у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП). Частота нежелательных явлений у пациентов, получающих лечение с применением 80 мг тафамидиса метглутамина, была сходной и сопоставима с плацебо-терапией (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)). Генетически-следственная связь не была установлена. Виндамекс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглутамина. Тафамидис и тафамидис метглутамины не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг недоступны, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска По рецепту. \* – Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамекс®. ЛП-007319. ООО «Файзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), Телефон: +7 (495) 287-5000, <https://www.pfizer.ru>

\* – Виндамекс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглутамина. Тафамидис и тафамидис метглутамины не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. 1. Manolis MS, Schwartz JH, Giordano AP, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805589. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамекс. ЛП-007319. 3. [http://grf.ru/rosminzdrav.ru/Grf\\_View\\_v2.aspx?routinigGuid=33562727-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=](http://grf.ru/rosminzdrav.ru/Grf_View_v2.aspx?routinigGuid=33562727-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=)



анти-ФВ эффект, снижая секрецию ФВ, предотвращая самоассоциацию гиперактивных сверхкрупных мультимеров ФВ и препятствуя связыванию ФВ с сосудистой стенкой [42]. Авторы считают, что способность ФВ поддерживать адгезию тромбоцитов на интактном эндотелии и, возможно, также в местах повреждения эндотелия, зависит от скорости секреции ФВ, локального напряжения сдвига и скорости самоассоциации ФВ, связывания АВП и расщепления ADAMTS13. Самоассоциация ускоряется при высоких концентрациях ФВ и высоком напряжении сдвига или при низких уровнях АВП и ADAMTS13.

### ФВ у больных с АССЗ, как предиктор неблагоприятного прогноза

Несмотря на очевидную роль ФВ в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии и развитии эндотелиальной дисфункции, до сих пор нет единого мнения в отношении значимости повышения его уровня у человека в качестве дополнительного фактора СС риска и маркера неблагоприятного течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Большинство исследователей склоняется к тому, что повышение уровня ФВ у здоровых людей не позволяет прогнозировать риск развития коронарных событий, в отличие от традиционных факторов риска. С другой стороны, авторы проспективного исследования ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities) высказали предположение, что такие общепринятые факторы риска атеросклероза, как курение, гипертония, диабет и гиподинамия, могут оказывать свое воздействие на развитие заболевания опосредованно, через повышение уровня фибриногена плазмы, фактора VIII, а также ФВ [43].

Достаточно полно изучена динамика изменений содержания ФВ у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС). Так, X. Wang et al. опубликовали в 2017 году крупный мета-анализ, включающий результаты 11 исследований, выполненных у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [44]. Авторы отметили, что уровень ФВ был значительно выше у пациентов с ОИМ как по сравнению со здоровыми добровольцами, так и с больными хронической ИБС. В большинстве случаев уровень ФВ нормализовался к исходу первой недели после развития ОИМ. Авторы полагают, что повышение ФВ могло быть вызвано острой реакцией системы гемостаза на СС событие и проводимую терапию. В. Yan et al. (2020), изучавшие содержание ФВ в плазме больных в остром периоде ИМ, продемонстрировали связь уровня ФВ со степенью тяжести поражения коронарных артерий и предположили, что скрининг ФВ во время ОИМ может иметь некое прогностическое значение с точки зрения тяжести коронарного стеноза [45]. Группа японских авторов исследовала связь между уровнем ФВ и со-

стоянием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях пациентов с ИБС. Была выявлена положительная корреляция ФВ с выраженной коронарной атеросклерозом, оцененной в процентах объема атеромы [46]. Другие исследователи также отмечали неблагоприятную прогностическую значимость повышенного уровня ФВ у больных с проявлениями коронарного атеросклероза. Так, I. Fuchs et al., наблюдавшие в течение более двух лет 208 пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), показали, что концентрация ФВ в плазме крови была значительно выше у пациентов с рецидивирующими ОКС, по сравнению с теми, у кого повторных острых коронарных эпизодов не было [47].

В 2019 году коллективом авторов из Университетской клиники Лейпцига и центра LIFE (Leipzig Research Center for Civilization Diseases) были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалось содержание некоторых параметров гемостаза у 1 491 пациента с коронарным атеросклерозом. Целью исследования было создание прогностической модели неблагоприятного течения заболевания, основанной на маркерах первичного гемостаза. Хотя авторам не удалось разработать действующую модель риска развития острых осложнений ИБС, были выявлены значительные различия между подгруппами с острым инфарктом миокарда и хроническим течением заболевания по уровню растворимого гликопротеина VI, гематокриту, содержанию фибриногена (у мужчин) и ФВ [48].

### Потенциальные возможности влияния на уровень ФВ

Исходя из представления о том, что ФВ способствует повышенному внутририсусудистому тромбообразованию, препараты, непосредственно влияющие на уровень ФВ или его взаимодействие с тромбоцитами и эндотелием, способны оказывать антитромботическое действие. Так, мощными средствами, нарушающими взаимодействие между ФВ и GPIb, являются моноклональные антитела AJvW-2 и AJW200, предотвращающие агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, а также у экспериментальных животных [39, 49].

Являясь ингибиторами взаимодействия GPIb с ФВ, эти препараты могли бы стать новыми антитромботическими агентами с более низким риском кровотечения, чем антагонисты GPIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Ранее на экспериментальных моделях изучались также эффекты других препаратов: VCL, представляющего собой рекомбинантный мономерный фрагмент ФВ, содержащий домен, связывающийся с GPIb [50], и ауринтрикарбоновой кислоты, также нарушающей связывание ФВ с тромбоцитарным GPIb [51]. Все проведенные исследования показали существенное замед-

ление образования и роста неоинтимы после процедуры ангиопластики, за счет ингибирования адгезии тромбоцитов к стенке сосуда и пролиферации гладкомышечных клеток. Перечисленные агенты, нарушающие взаимодействие ФВ и тромбоцитов, потенциально способные предотвращать развитие как тромбогенных реакций у больных атеросклерозом, так и отсроченных осложнений после процедуры стенотирования артерий, пока изучаются в экспериментах на лабораторных животных.

Традиционно применяемые в настоящее время в кардиологической практике антиагреганты и антикоагулянты, вероятно, могут воздействовать на функциональную активность ФВ, однако этот аспект терапии в клинических исследованиях не изучался. С другой стороны, необходимо отметить, что на уровень ФВ оказывают влияние такие широко применяемые в первичной и вторичной профилактике СС осложнений препараты, как статины. Помимо основного гиполипидемического действия, последние обладают дополнительными свойствами, в том числе антиагрегантными. В 2016 г. A. Sahebkar et al. опубликовали мета-анализ 21 рандомизированного контролируемого исследования, в кото-

рых была проведена оценка влияния терапии статинами на содержание ФВ [52]. Терапия статинами приводила к значимому снижению уровня ФВ в плазме крови, причем выраженность эффекта зависела от длительности терапии и дозы препарата.

## Заключение

Представленная в обзоре информация позволяет приблизиться к более полному пониманию роли ФВ в процессах тромбообразования, сосудистого воспаления, нарушения функции эндотелия, а также возможном участии в инициации и прогрессировании атеросклероза. Не исключено, что изучение влияния на ФВ препаратов, традиционно используемых в лечении больных ИБС, а также поиски новых фармакологических средств воздействия на этот гематологический показатель позволят модифицировать подходы к медикаментозному лечению, что, в свою очередь, будет способствовать снижению риска прогрессирования заболевания и развития СС осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.03.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(4):230–40. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbas M, Abbasifard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*. 2017;129(11):1415–9. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673
4. Cucuiu M, Cucuiu A. Von Willebrand factor and cardiovascular disease. Restricted relevance. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2006;44(1):3–15. PMID: 17236283
5. Blann AD, McCollum CN. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *European Journal of Vascular Surgery*. 1994;8(1):10–5. DOI: 10.1016/S0950-821X(05)80112-4
6. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*. 2018;132(2):141–7. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000
7. Romani de Wit T, van Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;14(2):241–55. DOI: 10.1053/beha.2001.0132
8. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:5620314. DOI: 10.1155/2017/5620314
9. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(7):1335–42. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x
10. Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001;14(2):257–79. DOI: 10.1053/beha.2001.0133
11. Wagner DD, Bonfanti R. Von Willebrand Factor and the Endothelium. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66(6):621–7. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)60522-9
12. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor and primary hemostasis. *Blood*. 2020;136(25):2864–74. DOI: 10.1182/blood.2020005843
13. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thrombosis Research*. 1989;53(4):387–94. DOI: 10.1016/0049-3848(89)90317-4
14. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Losche W et al. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Hematologica*. 2008;93(1):137–40. DOI: 10.3324/haematol.11677
15. Thurman JM, Holers VM. The Central Role of the Alternative Complement Pathway in Human Disease. *The Journal of Immunology*. 2006;176(3):1305–10. DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1305
16. Turner NA, Moake J. Assembly and Activation of Alternative Complement Components on Endothelial Cell-Anchored Ultra-Large Von Willebrand Factor Links Complement and Hemostasis-Thrombosis. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e59372. DOI: 10.1371/journal.pone.0059372
17. Turner N, Nolasco L, Nolasco J, Sartain S, Moake J. Thrombotic Microangiopathies and the Linkage between von Willebrand Factor and the Alternative Complement Pathway. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014;40(05):544–50. DOI: 10.1055/s-0034-1383547
18. Cserti CM, Landaw S, Uhl L. Do infections provoke exacerbations and relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Journal of Clinical Apheresis*. 2007;22(1):21–5. DOI: 10.1002/jca.20114
19. Réti M, Farkas P, Csuka D, Rázsó K, Schlammadinger Á, Udvárdy ML et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):791–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x
20. Boneu B, Abbal M, Barret A, Fournie A, Bierme R. Von Willebrand factor activity and thrombophilic states. A review. *Pathologie-Biologie*. 1976;24(Suppl):48–53. PMID: 796810

21. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;95(1):49–55. PMID: 16543961
22. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, Islam N, Alyonycheva TN, Safrer LB et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(6):1351–60. DOI: 10.1172/JCI119294
23. Esmon NL, Carroll RC, Esmon CT. Thrombomodulin blocks the ability of thrombin to activate platelets. *The Journal of Biological Chemistry*. 1983;258(20):12238–42. PMID: 6313646
24. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion Molecules. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(23):1526–9. DOI: 10.1056/NEJM199606063342308
25. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion Molecules – Blood Vessels and Blood Cells. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(1):43–5. DOI: 10.1056/NEJM199607043350108
26. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*. 1994;84(7):2068–101. PMID: 7522621
27. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(1):34–41. [Russian: Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Е.В., Попыхова Е.В., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34–41]. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41
28. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(6):1186–93. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x
29. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, Oz MC, Wagner DD, Mayadas TN et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(2):493–500. DOI: 10.1172/JCI118440
30. Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, Paris S, Morigi M, Benigni A et al. Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood*. 1997;90(4):1558–64. PMID: 9269774
31. Kim F, Tysseling KA, Rice J, Pham M, Haji L, Gallis BM et al. Free Fatty Acid Impairment of Nitric Oxide Production in Endothelial Cells Is Mediated by IKK $\beta$ . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(5):989–94. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160549.60980.a8
32. Van Galen KPM, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens REG. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Reviews*. 2012;26(5):189–96. DOI: 10.1016/j.blre.2012.05.002
33. Vora DK, Fang Z-T, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD et al. Induction of P-Selectin by Oxidized Lipoproteins: Separate Effects on Synthesis and Surface Expression. *Circulation Research*. 1997;80(6):810–8. DOI: 10.1161/01.RES.80.6.810
34. Fuster V, Bowie EJW, Lewis JC, Fass DN, Owen CA, Brown AL. Resistance to Arteriosclerosis in Pigs with von Willebrand's Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1978;61(3):722–30. DOI: 10.1172/JCI108985
35. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, Vreys I, Collen D, Vermylen J et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood*. 2002;99(12):4486–93. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4486
36. Methia N, André P, Denis CV, Economopoulos M, Wagner DD. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood*. 2001;98(5):1424–8. DOI: 10.1182/blood.V98.5.1424
37. Qin F, Impeduglia T, Schaffer P, Dardik H. Overexpression of von Willebrand factor is an independent risk factor for pathogenesis of intimal hyperplasia: Preliminary studies. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;37(2):433–9. DOI: 10.1067/mva.2003.63
38. Gandhi C, Ahmad A, Wilson KM, Chauhan AK. ADAMTS13 modulates atherosclerotic plaque progression in mice via a VWF-dependent mechanism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(2):255–60. DOI: 10.1111/jth.12456
39. Kageyama S, Yamamoto H, Yoshimoto R. Anti-Human von Willebrand Factor Monoclonal Antibody AJvW-2 Prevents Thrombus Deposition and Neointima Formation After Balloon Injury in Guinea Pigs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(10):2303–8. DOI: 10.1161/01.ATV.20.10.2303
40. Doddapattar P, Dhanesha N, Chorawala MR, Tinsman C, Jain M, Nayak MK et al. Endothelial Cell-Derived Von Willebrand Factor, But Not Platelet-Derived, Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(3):520–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309918
41. Federici AB, Mannucci PM, Fogato E, Ghidoni P, Matturri L. Autopsy findings in three patients with von Willebrand disease type IIB and type III: presence of atherosclerotic lesions without occlusive arterial thrombi. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;70(5):758–61. PMID: 8128431
42. Chung DW, Chen J, Ling M, Fu X, Blevins T, Parsons S et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. *Blood*. 2016;127(5):637–45. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599530
43. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambliss LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1102
44. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(52):90371–9. DOI: 10.18632/oncotarget.20091
45. Yan B, Wang Q, Du W, Zhai S, Gou C, Hu T et al. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:107602961990055. DOI: 10.1177/1076029619900552
46. Kato Y, Iwata A, Futami M, Yamashita M, Imaizumi S, Kuwano T et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine*. 2018;97(17):e0589. DOI: 10.1097/MD.00000000000010589
47. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, Riedmüller E, Laggner AN, Jilma B. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(12):2547–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02239.x
48. Villmann J-M, Burkhardt R, Teren A, Villmann T, Thiery J, Drogies T. Atherosclerosis, myocardial infarction and primary hemostasis: Impact of platelets, von Willebrand factor and soluble glycoprotein VI. *Thrombosis Research*. 2019;180:98–104. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.06.014
49. Yamashita A, Asada Y, Sugimura H, Yamamoto H, Marutsuka K, Hatakeyama K et al. Contribution of von Willebrand Factor to Thrombus Formation on Neointima of Rabbit Stenotic Iliac Artery Under High Blood-Flow Velocity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(6):1105–10. DOI: 10.1161/01.ATV.0000077206.35631.B2
50. Zahger D, Fishbein MC, Garfinkel LI, Shah PK, Forrester JS, Regnstrom J et al. VCL, an Antagonist of the Platelet GP1b Receptor, Markedly Inhibits Platelet Adhesion and Intimal Thickening After Balloon Injury in the Rat. *Circulation*. 1995;92(5):1269–73. DOI: 10.1161/01.CIR.92.5.1269
51. Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Uematsu T. Inhibition of von Willebrand Factor Binding to Platelet GP Ib by a Fractionated Aurintricarboxylic Acid Prevents Restenosis After Vascular Injury in Hamster Carotid Artery. *Circulation*. 1997;96(4):1299–304. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1299
52. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GYH et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen: Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(03):520–32. DOI: 10.1160/th15-08-0620

Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М.

Тюменский кардиологический научный центр,

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

## ТЕСТОСТЕРОН И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В статье обобщены современные данные о взаимосвязи между уровнем тестостерона и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Рассмотрены ключевые публикации, посвященные вопросам распространенности дефицита тестостерона у больных с ХСН, влияния эндогенного и экзогенного тестостерона на сердечно-сосудистую систему, связи уровня тестостерона с тяжестью ХСН, прогнозом и эффективностью интервенционных методов лечения при ХСН.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; дефицит тестостерона; заместительная терапия тестостероном
Для цитирования	Enina T.N., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M. Testosterone and congestive heart failure. Kardiologiiia. 2022;62(7):61–67. [Russian: Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М. Тестостерон и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология. 2022;62(7):61–67]
Автор для переписки	Енина Татьяна Николаевна. E-mail: enina_tn@mail.ru

**Н**есмотря на достижения в области медикаментозной и интервенционной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз при заболевании остается неблагоприятным, что стимулирует интенсивный поиск новых методов лечения. Темой растущего интереса является роль тестостерона в патогенезе и терапии ХСН.

В медицинском сообществе ведется активная дискуссия на тему влияния тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Тестостерон является преобладающим циркулирующим андрогеном с геномными и негеномными (быстрыми) эффектами, которые взаимосвязаны и действуют согласованно на многочисленные функции клеток. Геномные действия тестостерона обусловлены его способностью свободно пересекать плазматическую мембрану клеток-мишеней и связываться с ядерными рецепторами андрогенов, вызывая транскрипцию генов и синтез белка. Негеномные эффекты имеют быстрое начало и связаны с взаимодействием с белковыми/рецепторными/ионными каналами плазматической мембранны. Сложные механизмы негеномных эффектов до сих пор до конца не изучены и нуждаются в уточнении. Установлено, что андрогенные рецепторы (АР) высоко экспрессируются в клетках миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая действие тестостерона непосредственно на клеточном уровне. Клеточная среда, в частности окислительно-восстановительный статус, определяет действие тестостерона на сердечно-сосудистую систему. Высокий уровень окислительного стресса связан с негативными эффектами тестостерона, тогда как низкий окислительный стресс коррелирует с его кардиопротективными эффектами [1]. В эксперименте установлена способность инъекционного тестостерона у самцов крыс увеличивать выработку активных форм кислорода (АФК) за счет увеличения фосфорилирования c-Src, регулятора редокс-чувствительной миграции, экспрессии и активности NADPH-оксидазы [2]. Тестостерон усугубил повреждение сердца вследствие ме-

ханизма, включающего его превращение в 6-бета-гидрокситестостерон с помощью цитохрома Р-4501B1 и усиления активности NADPH-оксидазы с образованием АФК [3]. Проксидантное действие тестостерона вследствие повышения уровня АФК приводит к повреждению кардиомиоцитов, воспалению, гибели клеток, сердечной недостаточности. Кардиозащитное антиоксидантное действие тестостерона, вероятно, основано на его превращении в 17-бета-эстрадиол путем ароматизации, который повышает уровни антиоксидантных ферментов SOD и GSH-Px и снижает интенсивность перекисного окисления липидов в кардиомиоцитах [4]. В культивируемых миоцитах крыс добавление тестостерона через АР ослабляет от повреждения супероксиды, инициирующего гибель клеток посредством активации сигнальных путей NF-каппа-В [5]; вызывает быстрое увеличение внутриклеточного кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) в кардиомиоцитах; повышает активность Na/K-АТФазы,  $Ca^{2+}$ -АТФазы [6]. В эксперименте на изолированных аортах самцов крыс и пупочной вены человека был выявлен вазодилатирующий эффект тестостерона через его ядерные и неядерные механизмы путем активации eNOS, модуляции каналов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  [7]. Установлена связь низких уровней эндогенного тестостерона с проатерогенным липидным составом крови [8].

До сих пор не достигнуто единогласие относительно определения дефицита тестостерона у пациентов с ХСН, что обусловлено его сложной ролью в физиологических процессах, значительными внутрииндивидуальными колебаниями, техническими ограничениями его измерений в клинической лаборатории [9]. По данным Балтиморского исследования старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging), для 30–49-летних мужчин характерен уровень тестостерона в пределах 23 нмоль/л, в возрасте 50–79 лет – не выше 17 нмоль/л, а у мужчин старше 80 лет – ниже 15 нмоль/л [10]. В Российской ассоциации эндокринологов [11] и Европейской ассоциации урологов пороговым уровнем тесто-

стерона считается 12,1 нмоль/л, [12], в Американском обществе эндокринологов – менее 10,4 нмоль/л [13].

Известно, что уровни общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин снижаются с возрастом от 0,4 до 2,6% в год, а уровни связывающего половые гормоны глобулина (SHBG) повышаются, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона  $\geq 2\%$  в год. У 6–12% мужчин старше 40 лет имеется клинический дефицит андрогенов [14]. Однако развитие субнормального уровня тестостерона не является универсальным для стареющих мужчин, у 75% из них сохраняются физиологические уровни тестостерона. Дефицит тестостерона встречается у 25% мужчин с ХСН [15]. В исследовании Е. А. Jankowska и соавт. [16] среди мужчин с ХСН в возрасте 45 лет или моложе дефицит тестостерона был выявлен у 62%, в возрасте от 46 до 55 лет – у 22%, в возрасте 56 лет и старше – у 36%. Низкие уровни тестостерона отмечены у мужчин с ХСН всех функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Снижению уровня свободного тестостерона при ХСН способствует застой в большом круге кровообращения (печени), который может сопровождаться увеличением SHBG.

Противоречивы данные исследований о связи уровня тестостерона с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертностью. В исследовании EPIC-Norfolk в Европе более низкие уровни эндогенного тестостерона были связаны с повышенным риском смерти от ССЗ [17]. Подобные результаты были получены в мета-анализе А. В. Araujo и соавт. [18], в который вошло 18 исследований, включавших 22 тыс. мужчин. В мета-анализе G. Corona и соавт., включавшем 70 исследований, продемонстрирована связь низкого уровня тестостерона и высокого уровня эстрadiола с ССЗ и общей и сердечно-сосудистой смертностью [19]. В работе G. A. Laughlin и соавт. [20] у 794 пожилых мужчин (медиана возраста 73,6 года) из исследования Rancho Bernardo в США наблюдение в течение 20 лет также выявило связь низкого уровня тестостерона ( $<241$  нг/дл) со смертностью от ССЗ. С. Ohlsson и соавт., наблюдая в течение 5 лет 2416 мужчин в возрасте 69–81 года, выявили более низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в группе с уровнем тестостерона в наивысшем квартile значений ( $\geq 19$  нмоль/л) [21]. Однако Y. X. Chan и соавт. у 1804 мужчин в среднем возрасте 50,3 года в течение 14,9 года наблюдения не выявили ассоциаций уровня тестостерона и других половых стероидов с событиями, связанными с ССЗ [22]. Подобные результаты в группе 552 мужчин старше 65 лет были получены в работе Т. Н. Collet и соавт. [23]. Исследование HIMS (The Health In Men Study) выявило у мужчин в возрасте 70–89 лет самую высокую общую смертность и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) при самых низких (0,25–9,82 нмоль/л) и самых высоких (15,79–46,5 нмоль/л) уровнях тестосте-

рона. Самый же низкий риск смерти был зарегистрирован при уровне тестостерона 12,56–15,75 нмоль/л [24]. Выдвигается гипотеза о существовании U-образной кривой циркулирующего тестостерона, более низкие и высокие концентрации которого приводят к большему риску развития ССО и общей смертности, чем средние концентрации [25]. Ассоциация низкого уровня тестостерона с неблагоприятным прогнозом у больных с ХСН отмечена в целом ряде исследований [16, 26, 27]. Установлена связь снижения уровня тестостерона пропорционально тяжести ХСН [16, 28]. Дефицит тестостерона был выявлен у 86% мужчин (средний возраст 58 лет) с терминальной стадией ХСН, требующей имплантации вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) [29]. Однако, несмотря на тяжесть заболевания, не выявлено снижения уровня тестостерона у больных дилатационной кардиомиопатией в возрасте 24–45 лет [30]. Вероятно, прогноз определяет совокупность уровня тестостерона с его активными метаболитами – дигидротестостероном и эстрадиолом. Свидетельством тому является низкая смертность от ИБС у больных со сниженным уровнем тестостерона и высоким уровнем дигидротестостерона [14]. В отношении эстрадиола данные противоречивы [25].

Выявленный дефицит тестостерона у больных с ХСН способствовал опыту терапии тестостероном не только у мужчин, но и у женщин [31], однако эффект от его приема остается неопределенным. Недостатком большинства работ является исследование однократного применения тестостерона или его короткого курса. Установлено, что эффекты эндо- и экзогенного тестостерона могут различаться [32]. Рассматриваются возможные механизмы отрицательного влияния терапии тестостероном у больных с ХСН: снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, возникновение полицитемии, задержка соли и жидкости, повышение уровней гемоглобина, гематокрита и тромбоксана [33], следствием которых могут быть изменения вязкости крови, кровотока, доставки кислорода и тромбообразование. Среди положительных эффектов терапии тестостероном у больных с ХСН обсуждают влияние на деполяризацию желудочков и длительность интервала QT [34, 35], свидетельствующие о потенциально важной роли тестостерона в качестве антиаритмического агента. Довольно противоречивы данные литературы о связи уровня тестостерона с фибрилляцией предсердий (ФП), являющейся частым нарушением ритма сердца у больных с ХСН. В исследовании FINRISK (исследование населения Финляндии по факторам риска развития хронических неинфекционных заболеваний), в котором в течение 13,8 года наблюдалось 7 892 человека в возрасте 25–74 лет, была установлена связь низких уровней тестостерона с повышенным риском развития ФП у мужчин, в то время как у женщин низкие уровни тестостерона играли защитную роль [36]. Однако исследование ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities study),

в котором в течение 13,7 года наблюдалось 9 282 участника (средний возраст 63 года), выявило наибольшее число случаев ФП у мужчин с высоким квартileм тестостерона [37]. Тенденция к более высокой частоте развития ФП ( $p=0,064$ ) и большая распространенность операции радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения ( $p=0,014$ ) были отмечены нами у мужчин (средний возраст  $54,8 \pm 9,6$  года) с устройствами для ресинхронизирующей терапии (РТ) и уровнем тестостерона  $\geq 13,8$  нмоль/л по сравнению с группой с уровнем  $< 13,8$  нмоль/л [38]. Противоречивость результатов подчеркивает неоднозначную роль тестостерона в генезе аритмий и необходимость проведения исследования с учетом многофакторной природы их возникновения.

Особый интерес вызывают работы, свидетельствующие об адреномодулирующем эффекте терапии тестостероном. Симпатическая гиперактивация является ключевым звеном патогенеза ХСН, изначально направленным на поддержание сократительной способности сердца. Однако хроническая адренергическая стимуляция сопровождается снижением инотропного резерва сердца вследствие изменения бета-адренорецепции (бета-АР). В здоровом сердце отношение бета-1-АР к бета-2-АР равно 4:1. Развитие ХСН сопровождается десенсибилизацией и снижением плотности бета-1-АР (около 50%), увеличением плотности бета-2-АР [39], сверхэкспрессия которых приводит к интерстициальному фиброзу, рассматриваемому в качестве основного праритмического субстрата. Фармакологическая блокада бета-2-АР снижает частоту развития опасных для жизни нарушений ритма сердца [40]. В крысиной модели сердечной недостаточности терапия тестостероном в течение 4 нед оказывала модулирующее влияние на бета-адренергическую систему сердца у кастрированных крыс, вызывая экспрессию уровней бета-2-АР, подавляя экспрессию уровней бета-3-АР и не изменяя экспрессию уровней бета-1-АР [41]. Вероятно, у больных с ХСН с исходной сверхэкспрессией бета-2-АР терапия тестостероном вследствие дополнительной бета-2-адренергической стимуляции может сопровождаться ремоделированием внеклеточного матрикса с чрезмерным отложением коллагена и последующим развитием желудочковых аритмий, внезапной смерти. Известно, что симпатическая гиперактивация при ХСН характеризуется повышенными уровнями циркулирующих катехоламинов [42]. В исследовании Y. Han и соавт. [43] через 8 нед после кастрации крыс с сердечной недостаточностью, вызванной изопротеренолом, было отмечено усугубление симпатической дисфункции в виде повышенного уровня норэпинефрина в плазме крови, снижения содержания в миокарде норэпинефрина и белка тирозингидроксилазы (ТН). Терапия тестостероном вызывала снижение уровня норэпинефрина в плазме крови, увеличение его уровня в миокарде и плотности нервных волокон, меченных ТН, а также повышение экспрессии белка ТН в миокарде. Выявленные нейропротек-

тивные эффекты тестостерона свидетельствуют о важной модулирующей способности андрогенов и предполагают потенциальные положительные возможности тестостерона в лечении больных с ХСН. Однако, учитывая выявленную в исследовании G. Vergaro и соавт. [44] гетерогенность измененной симпатической регуляции у больных с систолической ХСН, можно предположить различные влияния терапии тестостероном на симпатическую активность, зависящие от исходной степени ее дисфункции. В связи с этим терапия тестостероном создает потенциальную проблему безопасности для больных с ХСН и является спорной.

В оценке эффективности терапии тестостероном у больных с ХСН часто используется оценка толерантности к физической нагрузке. Противоречивость результатов исследований в различных мета-анализах не позволяет сделать однозначных выводов. В мета-анализе M. Toma и соавт. (2012) [45] проанализированы 4 рандомизированных контролируемых исследования, в которых сообщалось о положительном влиянии 52-недельной терапии тестостероном в виде внутримышечных инъекций и пластырей на физическую нагрузку у пациентов с ХСН. Однако в более позднем мета-анализе J. Tao и соавт. (2020) [46], включавшем 8 исследований со средним периодом наблюдения 6,2 мес, не выявлено связи различных форм терапии тестостероном со значительным улучшением физической нагрузки, качества жизни и клиническими исходами у пациентов с ХСН с базовым уровнем тестостерона более или менее 10 нмоль/л. Дополнительный анализ подгрупп по уровню тестостерона в конечной точке исследования показал улучшение переносимости физической нагрузки и снижение ФК по классификации NYHA у мужчин с уровнем тестостерона более 25 нмоль/л в отличие от пациентов с уровнем тестостерона менее 25 нмоль/л. Терапия тестостероном не влияла на фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) и уровень натрийуретического пептида типа В в сыворотке крови, но сопровождалась повышением систолического артериального давления (САД) [46]. Известно, что низкое САД является предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН [47], в связи с чем его повышение может быть потенциально полезным вследствие терапии тестостероном у больных с ХСН. Однократное пероральное применение 60 мг тестостерона в исследовании P.J. Pugh и соавт. [48] у 12 больных с ХСН со средним уровнем тестостерона 14,1 нмоль/л сопровождалось снижением периферического сосудистого сопротивления и улучшением сердечного выброса. Выявленное различие эффектов однократного и длительного применения тестостерона при ХСН требует тщательного исследования с учетом гетерогенности измененных механизмов развития заболевания. Вероятно, терапию тестостероном необходимо рассматривать в рамках множественных гормональных нарушений, характерных для 1/3 популяции больных с ХСН и связанных с неблагоприятным прогнозом [49]. В работе A. Salzano

и соавт. [50] у 5 больных с ХСН с дефицитом тестостерона и гормона роста комбинированная гормонозаместительная терапия (подкожные инъекции соматотропина в дозе 0,012 мг/кг каждый второй день и внутримышечные инъекции 1000 мг тестостерона каждые 3 мес) в течение 1 года сопровождалась улучшением работы скелетных мышц, вероятно, вследствие периферической вазодилатации, улучшения доставки кислорода к скелетным мышцам, снижения резистентности к инсулину, однако не влияла на структуру ЛЖ.

Ввиду противоречивости результатов терапии тестостероном особое внимание уделяется работам с негативными результатами. Опубликовано 4 статьи с сообщением о повышении риска развития ССО на фоне терапии тестостероном. Исследование ТОМ (Testosterone in Older Men with Mobility Limitation) в 2010 г. было прекращено досрочно из-за более высокой частоты развития ССО в группе лечения тестостероном [51]. В исследование были включены 209 мужчин в среднем возрасте 74 года с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови от 100 до 350 нг/дл или свободного тестостерона менее 50 пг/мл. Среди участников исследования отмечена высокая частота выявления артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета, ХСН. Участники исследования получили довольно высокие дозы тестостерона (10 г трансдермального геля, содержащего 100 мг тестостерона). После 6 мес наблюдения у 23 пациентов в группе терапии тестостероном против 5 в группе плацебо имелись ССО. В работе R. Vigen и соавт. кумулятивные исходы (смертность от всех причин, инфаркт миокарда, ишемический инсульт) составили 19,9% в группе, не принимавшей тестостерон, против 25,7% в группе терапии тестостероном (трансдермально и инъекционно) с абсолютной разницей в риске 5,8% (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–13,1) [52]. W.D. Finkle и соавт. [53] сообщили о повышении сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда и инсульта у мужчин, получающих тестостерон трансдермально и перорально. В мета-анализ L. Xu и соавт. [32] были включены 27 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований по оценке терапии различными формами тестостерона продолжительностью 12 нед и более у 2994 мужчин. В исследованиях, не финансируемых фармацевтической промышленностью, риск развития ССО на фоне терапии тестостероном был выше (отношение шансов – ОШ 2,06 при 95% ДИ 1,34–3,17), чем в финансируемых (ОШ 0,89 при 95% ДИ 0,50–1,60). Несмотря на отсутствие четкого понимания взаимосвязи между андрогенами и ССЗ, отмечены рост интереса к терапии тестостероном и увеличение продаж его препаратов. С 2000 по 2011 г. 41 страна, в том числе США, Канада, Великобритания и Австралия, увеличили объем продаж препаратов тестостерона в 12 раз – от 150 млн долларов в 2000 г. до 1,8 млрд долларов в 2011 г. [54]. Исследования с повышенным риском развития ССО на фоне терапии тестостероном были подвергнуты се-

рьезной критике. В 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), проанализировав более 100 исследований, опубликовало сообщение о безопасности терапии тестостероном, однако призвало к осторожности в связи с потенциальным риском увеличения частоты развития ССЗ [55].

Единичные работы посвящены изучению взаимосвязи уровня тестостерона с эффективностью интервенционных методов лечения при ХСН. В работе E. Simsek и соавт. [56] только у 31,6% мужчин с ХСН (средний возраст 51,7±11 лет) до имплантации LVAD были выявлены уровни общего и свободного тестостерона ниже нормы. В течение периода наблюдения (355±268 дней) умерли 31% пациентов. Многофакторный анализ показал независимую связь низкого уровня общего и свободного тестостерона с худшей выживаемостью. Однако в работе отсутствовала оценка уровня тестостерона в динамике. Вероятно, на фоне модулирующего влияния LVAD в конечной точке исследования уровни тестостерона могли отличаться от исходных. В исследовании A. Nguyen и соавт. [29] у 86% мужчин и 39% женщин с LVAD (средний возраст 58 лет) был выявлен низкий уровень свободного тестостерона, у 75% имелась инсулинерезистентность, а у 44% – нарушение функции щитовидной железы. Нормальным метаболическим статусом (МС) считалось сочетание уровня гликированного гемоглобина <5,7%, уровня тиреотропного гормона <4,0 мКЕ/мл и свободного тестостерона >90 пг/мл у мужчин или >3 пг/мл у женщин. В течение 1–3 мес у мужчин распространенность нормальных уровней свободного тестостерона увеличилась с 19,3 до 35,5% ( $p<0,001$ ) в отсутствие изменений у женщин. Частота нормального МС увеличилась с 1,8 до 21,4% ( $p<0,001$ ), что было связано с лучшей выживаемостью через 1 год (92% против 54% в группе без нормального МС;  $p=0,04$ ). Выживаемость в группе с низким уровнем свободного тестостерона была выше и составила 69% против 53% в группе с нормальным уровнем, хотя различия были статистически незначимыми. Результаты исследования свидетельствуют об обратимости метаболических нарушений и модулирующем влиянии LVAD на стероидогенез, метаболическую дисфункцию. Ранее нами была установлена ассоциация уровня общего тестостерона с эффективностью РТ [38]. Большее число ответивших на лечение (30% против 25%) и суперреспондеров ответивших (56,7% против 25%;  $p=0,007$ ) было отмечено среди мужчин с уровнем тестостерона  $\geq 13,8$  нмоль/л, что свидетельствует о важной физиологической роли тестостерона в генезе ХСН и ответе на РТ.

## Заключение

Таким образом, дефицит тестостерона при ХСН, вероятно, необходимо рассматривать в рамках полигормональной недостаточности и метаболической дисфункции, опре-



Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП<sup>1\*</sup>



↓ 21%

ИНСУЛЬТ / СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ 31%

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ 11%

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасающих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»<sup>2</sup>

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

**ARISTOTLE**

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

**Эликвис<sup>®</sup> (апиксабан) – ОАК №1 в мире**  
по количеству дней назначенного лечения пациентам\*\* по показаниям НФП и ВТЭ\*\*\*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС<sup>®</sup>. Торговое название: Эликвис<sup>®</sup>. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с некапиллярной фибрillацией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающиеся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключения составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клиническое значение кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения; заболеваниями или состояниями, характеризующимися значимым риском большого кровотечения: существующие в настоящее время или недавно обострившиеся азотистые болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое вариокозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрислизистые и внутригеморрагические изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефиксированной гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарин (НМГ) (эноксапарин, дабигатран и др.), производные гепарина (фondапариникс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефиксированногогепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-гальактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоизлияние, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис<sup>®</sup> принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной дистилляте, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развесить в воде или 5% водном растворе физиологического солевого раствора и немедленно ввести полученным суспензией через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дистилляте, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрillацией предсердий: 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрillацией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 15 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрillацией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрillацией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис<sup>®</sup>, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрillацией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис<sup>®</sup> перед катетерной абляцией. У пациентов посредством планирования эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой попытки и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные данные: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис<sup>®</sup>.

\* По сравнению с варфарином. \*\* Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК, [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов МКБ-10<sup>3,4</sup>. \*\*\* Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов МКБ-10<sup>3,4</sup>.

1. Granger C.B. et al. Aripixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD). ОАК – оральный антикоагулянт, НФП – некапиллярная фибрillация предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральный антикоагулянт, АВК – антиагонист витамина K.



Служба Медицинской Информации: [MedInfo.Russia@Pfizer.com](http://MedInfo.Russia@Pfizer.com)  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



ООО «Файзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300  
[www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

деляющих тяжесть заболевания. Безопасность терапии тестостероном у больных с ХСН остается спорной и неопределенной. Представляется особенно важным базовый уровень тестостерона, дефицит которого имеет большое прогностическое значение. Теоретически терапия тестостероном может быть эффективной только у пациентов с его дефицитом. Однако нет уверенности в том, что длительная терапия будет прогностически благоприятной. Выявленные адреностимулирующие эффекты тестостерона требуют тщательного обследования пациентов и наблюдения в динамике. Не изучено модулирующее влияние на стероидогенез имплантируемых устройств. У больных с нормальным ис-

ходным уровнем тестостерона благоприятный ответ на имплантацию устройств РТ может быть подобен длительной гормонозаместительной терапии, прогностическая значимость которой неизвестна. Необходимы дальнейшие крупные исследования с длительным периодом наблюдения.

### Финансирование

Статья никем не была профинансирана.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2020

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cruz-Topete D, Dominic P, Stokes KY. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biology*. 2020;31:101490. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101490
2. Chignalia AZ, Schuldt EZ, Camargo LL, Montezano AC, Callera GE, Laurindo FR et al. Testosterone Induces Vascular Smooth Muscle Cell Migration by NADPH Oxidase and c-Src-Dependent Pathways. *Hypertension*. 2012;59(6):1263–71. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180620
3. Pingili AK, Kara M, Khan NS, Estes AM, Lin Z, Li W et al. 6 $\beta$ -Hydroxytestosterone, a Cytochrome P450 1B1 Metabolite of Testosterone, Contributes to Angiotensin II-Induced Hypertension and Its Pathogenesis in Male Mice. *Hypertension*. 2015;65(6):1279–87. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05396
4. Zhang L, Wu S, Hong L, Xing X, Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2011;11:1183–1188. DOI: 10.3892/mmr.2011.539
5. Xiao F-Y, Nheu L, Komesaroff P, Ling S. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF- $\kappa$ B signalling pathways. *Life Sciences*. 2015;133:45–52. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.009
6. Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ. Non-genomic actions of androgens. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008;29(2):169–81. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.10.005
7. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020;196:105496. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105496
8. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clinical Lipidology*. 2015;10(3):251–8. DOI: 10.2217/clp.15.10
9. Coward R, Carson C, McBride J. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian Journal of Andrology*. 2015;17(2):177–86. DOI: 10.4103/1008-682X.143317
10. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(2):724–31. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7219
11. Melnichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V., Terehova A.L., Zilov A.V., Ladygina D.O. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):151–60. [Russian: Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зилов А.В., Ладыгина Д.О. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. Сахарный диабет. 2017;20(2):151–60]. DOI: 10.14341/7884
12. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A et al. EAU Guidelines on Sexus and Reproductive Health. Av. at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf>. 2020.
13. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(5):1715–44. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
14. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex Steroids and All-Cause and Cause-Specific Mortality in Men. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(12):1252–60. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1252
15. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *European Cardiology Review*. 2019;14(2):103–10. DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1
16. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Kalicińska E, Banasiak W, Ponikowski P. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implications. *Kardiologia Polska*. 2014;72(5):403–9. DOI: 10.5603/KP.a2014.0025
17. Khaw K-T, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116(23):2694–701. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005
18. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3007–19. DOI: 10.1210/jc.2011-1137
19. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(5):687–701. DOI: 10.1530/EJE-11-0447
20. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):68–75. DOI: 10.1210/jc.2007-1792
21. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK et al. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(16):1674–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.019
22. Chan YX, Knuiman MW, Hung J, Divitini ML, Beilby JP, Handelsman DJ et al. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17–97 years. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(4):575–82. DOI: 10.1111/cen.13089
23. Collet T-H, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Vassosy PD et al. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(5):bva038. DOI: 10.1210/jendso/bva038
24. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP et al. In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated With Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestoster-

- one With Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(1):E9–18. DOI: 10.1210/jc.2013-3272
25. Yeap B. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian Journal of Andrology*. 2018;20(2):109–14. DOI: 10.4103/aja.aja\_50\_17
26. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi L-W et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(5):E269–77. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.39
27. Yoshihisa A, Suzuki S, Sato Y, Kanno Y, Abe S, Miyata M et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(11):1321–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052
28. Mehra MR. Fat, Cachexia, and the Right Ventricle in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(18):1671–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.021
29. Nguyen AB, Imamura T, Besser S, Rodgers D, Chung B, Raikhelkar J et al. Metabolic Dysfunction in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices Patients and Outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(22):e013278. DOI: 10.1161/JAHA.119.013278
30. Naderi N, Heidarali M, Barzegari F, Ghadrdoost B, Amin A, Taghavi S. Hormonal Profile in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Research in Cardiovascular Medicine*. 2015;4(3):e27631. DOI: 10.5812/cardiovascmed.27631v2
31. Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(16):1310–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.090
32. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC medicine*. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108
33. König CS, Balabani S, Hackett GI, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone Therapy: An Assessment of the Clinical Consequences of Changes in Hematocrit and Blood Flow Characteristics. *Sexual Medicine Reviews*. 2019;7(4):650–60. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.01.003
34. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(10):1241–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.044
35. Schwartz JB, Volterrani M, Caminiti G, Marazzi G, Fini M, Rosano GMC et al. Effects of testosterone on the Q-T Interval in older men and older women with chronic heart failure. *International Journal of Andrology*. 2011;34(5 Pt 2):e415–21. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01163.x
36. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, Ojeda F, Berisha F, Schulte-Steinberg B et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women – results from the FINRISK study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(11):1133–9. DOI: 10.1177/2047487318778346
37. Berger D, Folsom AR, Schreiner PJ, Chen LY, Michos ED, O’Neal WT et al. Plasma total testosterone and risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Maturitas*. 2019;125:5–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.015
38. Enina T.N., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Petelina T.I., Krinochkin D.V., Dyachkov S.M. et al. Relationship between levels of sex hormones and response to cardiac resynchronization therapy in men. *Kardiologiya*. 2018;58(S7):24–35. [Russian: Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Дьячков С.М. и др. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2018;58(S7):24–35]. DOI: 10.18087/cardio.2464
39. Lucia C de, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904
40. Nguyen M-N, Kiriazis H, Ruggiero D, Gao X-M, Su Y, Jian A et al. Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in  $\beta_2$ -adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309(5):H946–57. DOI: 10.1152/ajpheart.00405.2015
41. Sun J, Fu L, Tang X, Han Y, Ma D, Cao J et al. Testosterone modulation of cardiac  $\beta$ -adrenergic signals in a rat model of heart failure. *General and Comparative Endocrinology*. 2011;172(3):518–25. DOI: 10.1016/j.ygcen.2011.04.019
42. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(13):819–23. DOI: 10.1056/NEJM198409273111303
43. Han Y, Fu L, Sun W, Cao J, Xie R, Zhou P et al. Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *European Journal of Pharmacology*. 2009;619(1–3):68–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.07.023
44. Vergaro G, Aimo A, Prontera C, Ghionzoli N, Arzilli C, Zyw L et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2019;296:91–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.040
45. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(3):315–21. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965632
46. Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone Supplementation in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110
47. Schmid FA, Schlager O, Keller P, Seifert B, Huang R, Fröhlich GM et al. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(7):837–42. DOI: 10.1002/ejhf.805
48. Pugh P, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2003;24(10):909–15. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00083-6
49. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, Ferrara F, Bobbio E, Sirico D et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:421–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.055
50. Salzano A, Marra AM, Arcopinto M, D’Assante R, Triggiani V, Coscioni E et al. Combined effects of growth hormone and testosterone replacement treatment in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1216–21. DOI: 10.1002/ehf2.12520
51. Basaria S, Covello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):109–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485
52. Vigen R, O’Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM et al. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829. DOI: 10.1001/jama.2013.280386
53. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB et al. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805
54. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(1):83–100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
55. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. FDA. 2019; [Av. at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>]
56. Simsek E, Kilic S, Kemal HS, Nalbantgil S, Ozturk P, Yildirim I et al. Effect of Testosterone Level on Mortality in Patients With Left Ventricular Assist Device. *Transplantation Proceedings*. 2019;51(10):3418–23. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.07.028

Вышлов Е. В., Пантелейев О. О., Рябов В. В.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

## ВНУТРИАОРТАЛЬНАЯ БАЛЛОННАЯ КОНТРПУЛЬСАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ СТАДИЙ А И В

Представлены описания 2 клинических случаев пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком стадий А (стадия риска) и В (начинающийся шок), которым проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). Показано, что у пациентов с высоким риском развития классического кардиогенного шока и/или феномена no-reflow стентирование инфарктсвязанной коронарной артерии на фоне этого вида механической поддержки кровообращения выполнено без осложнений. Обсуждаются теоретические и практические аспекты применения ВАБК при разных стадиях кардиогенного шока.

**Ключевые слова**

Инфаркт миокарда; внутриаортальная баллонная контрпульсация; кардиогенный шок

**Для цитирования**

Vyshlov E.V., Pantaleev O.O., Ryabov V.V. Intra-aortic balloon pump in patients with myocardial infarction and cardiogenic shock of stages A and B. Kardiologiya. 2022;62(7):68–72. [Russian: Вышлов Е.В., Пантелейев О.О., Рябов В.В. Внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком стадий А и В. Кардиология. 2022;62(7):68–72]

**Автор для переписки**

Вышлов Евгений Викторович. E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

**К**ардиогенный шок (КШ) остается наиболее частой причиной смерти при остром инфаркте миокарда (ИМ) у госпитализированных больных [1, 2]. В 2019 г. была предложена новая классификация КШ по стадиям его развития [3]. В этой классификации стадия А (At risk) устанавливается у больных без критерии КШ, но имеющих высокий риск его развития (большой объем некроза миокарда, повторный ИМ и/или исходная сердечная недостаточность); стадия В (Beginning) – при наличии артериальной гипотонии и/или тахикардии без признаков гипоперфузии (этую стадию можно рассматривать как «предшок»); стадия С (Classic) – это классический КШ, требующий стандартной коррекции (инотропные и вазопрессорные препараты, механическая поддержка кровообращения); стадия D (Deteriorating) устанавливается в случае неэффективности начальной терапии и ухудшения состояния больных; стадия Е (Extremis) устанавливается у больных с циркуляторным коллапсом, часто на фоне сердечно-легочной реанимации.

Большие надежды возлагались на различные методы механической поддержки кровообращения, наиболее доступным из которых является внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК). Однако по данным исследования IABP-SHOCK-II, пользы ВАБК не обнаружено [4], хотя результаты этого исследования подвергаются сомнению из-за особенностей дизайна в виде невозможности слепого протокола и отсутствия доступа исследователей к некоторым клиническим показателям, а также из-за неполного соответствия всех включенных пациентов классическим критериям КШ. Тем не менее в настоящее время ВАБК не рекомендуется в качестве стандартной практики при ИМ. Применение ВАБК ока-

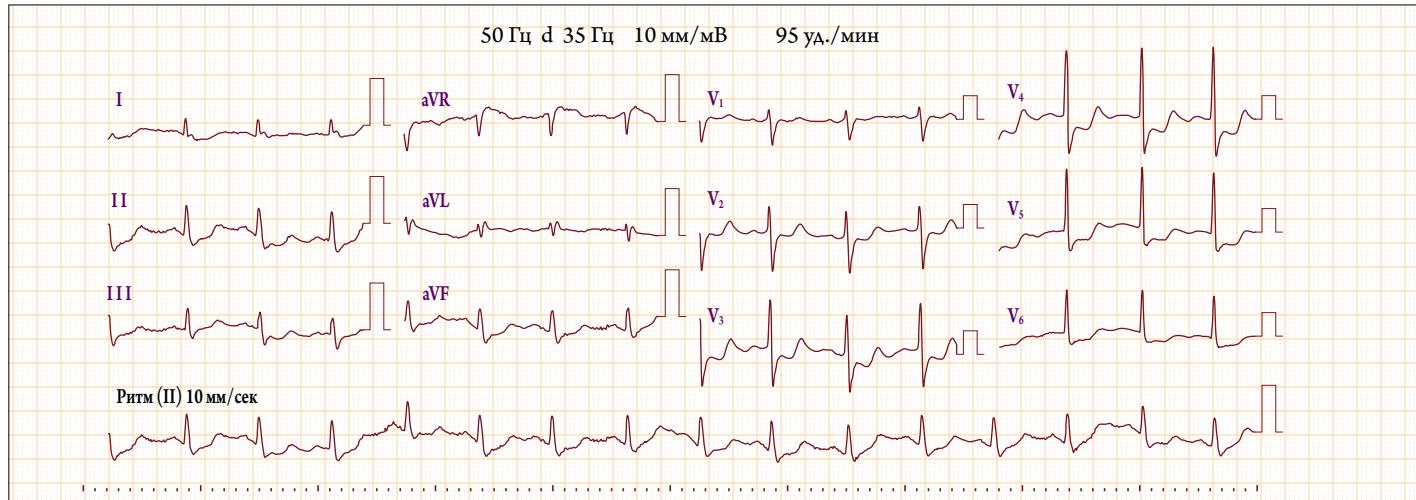
залось неэффективным при КШ в стадиях С и выше [5]. При этом в рекомендациях отмечено, что ВАБК может обсуждаться как «мост» для хирургической коррекции механических осложнений ИМ. Появление новой классификации в любой области знаний предполагает и изменение практики для улучшения результатов работы. Поэтому можно предположить, что более эффективным будет использование ВАБК на ранних стадиях КШ, т. е. на стадиях А и В.

В настоящей публикации представлены 2 клинических случая из отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ по использованию ВАБК в качестве профилактики развития «классического» КШ у больных ИМ при выполнении экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокого риска.

### Клинический случай № 1

Больная И., 68 лет, 02.06.2021 г. вызвала бригаду «скорой помощи» с жалобами на волнообразные давящие боли за грудиной в течение суток, которые купировались приемом нитроглицерина на непродолжительное время. На догоспитальном этапе на электрокардиограмме (ЭКГ) при синусовом ритме 94 уд/мин была обнаружена депрессия сегмента ST до 6 мм во всех отведениях, кроме aVR. Проведено лечение: клопидогрел 300 мг, ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг, морфина гидрохлорид 1% 1 мл и гепарин 4000 ед. При поступлении в стационар в 22:40 сохранялся дискомфорт в грудной клетке. Общее состояние тяжелое, ортопноэ. Кожные покровы бледные. Выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних и средних отделах легких билатерально, число дыханий 26 в 1 мин; SpO<sub>2</sub> 90%. Тоны сердца глу-

Рисунок 1. ЭКГ больной И., 68 лет, при госпитализации



хие, ритмичные, 99 уд/мин. Артериальное давление (АД) 137/89 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Периферических отеков нет. ЭКГ: ритм синусовый 95 уд/мин. Депрессия сегмента ST до 5 мм в отведениях I, II, III, aVF, V<sub>2-6</sub>, подъем ST до 1,5 мм в отведении aVR (паттерн поражения ствола левой коронарной артерии – ЛКА или множественного поражения коронарных артерий; рис. 1).

В анализах обращали внимание лактат 2,6 ммоль/л, глюкоза крови 23,8 ммоль/л, тропонин I 1,1 нг/мл, креатинкиназа МВ 42 ед/л, скорость клубочковой фильтрации 32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Был поставлен диагноз: острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Альвеолярный отек легких. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени. Сахарный диабет 2-го типа. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 38%. При поступлении катетеризирована внутренняя яремная вена, центральное венозное давление 10 мм вод.ст., назначено: инфузия гепарина 1000 ед/ч, инсулина (актрапид) 1 ед/ч и лазикса 20 мг/ч, ингаляция увлажненного О<sub>2</sub> 5 л/мин и 03.06.2021 в 00:39 больная доставлена в рентгеноперационную.

На инвазивной коронарографии обнаружено трехсосудистое поражение коронарного русла: стеноз ствола ЛКА 75%, стеноз среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) 75%, окклюзия проксимального сегмента огибающей артерии с хорошим ретроградным заполнением из ПНА и стеноз проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) 95% с тромбозом и кровотоком TIMI-2 (рис. 2).

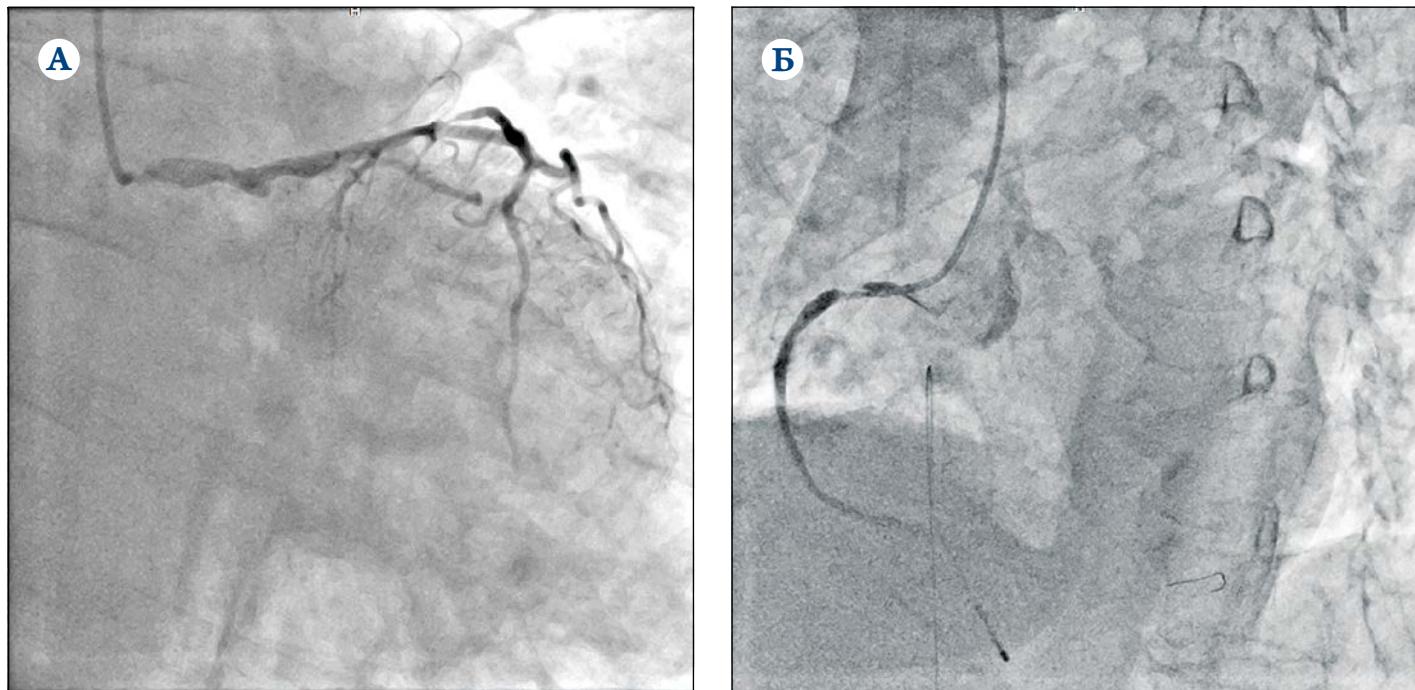
ПКА определена как инфарктсвязанная. С учетом высокого риска развития осложнений при манипуляциях в коронарных артериях установлена ВАБК в режиме 1:1. Под таким «прикрытием» проведено стентирование ПКА с достижением кровотока TIMI-3. Пе-

ред стентированием больная получила дополнительно 300 мг клопидогрела (выбор этого антиагреганта был обусловлен необходимостью сочетания с пролонгированным приемом перорального антикоагулянта по поводу ФП) и во время стентирования вводились внутриартериально 1 мл 2,5% раствора верапамила (для профилактики спазма лучевой артерии), внутривенно 2 500 ед гепарина и начата инфузия 2 мкг/кг/мин эптифебатида. Сразу после стентирования на фоне терапии, в том числе ВАБК, состояние пациентки быстро улучшилось: уменьшилось количество хрипов в легких, периферическое насыщение кислородом SpO<sub>2</sub> увеличилось до 95%, АД 110/70 мм рт. ст. без инотропной поддержки, частота сердечных сокращений (ЧСС) 105 уд/мин, на ЭКГ депрессия сегмента ST уменьшилась до 3 мм. ВАБК продолжалась 16 ч. На 2-е сутки ИМ зафиксирован пароксизм ФП, который был купирован электроимпульсной терапией, назначена насыщающая доза амиодарона. Плановая терапия включала клопидогрел, АСК, эноксапарин с переходом на апиксабан, бисопролол, периндоприл, торасемид. В дальнейшем заболевание протекало без осложнений и на 14-е сутки больная выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендацией плановой госпитализации для дальнейшей хирургической реваскуляризации.

## Клинический случай № 2

Мужчина В., 64 лет, с 14.03.2022 г. находился на лечении в отделении неотложной кардиологии с диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Острый повторный инфаркт миокарда без подъема сегмента ST неуточненной локализации. Постинфарктный кардиосклероз. Многососудистое поражение коронарного русла по данным плановой ангиографии от 29.12.2021 г. (стеноз 90% проксимального сегмента ПНА; в огибающей артерии стеноз 75% в проксимальном сегменте, 90% в среднем сегмен-

Рисунок 2. Левая коронарная артерия (А) и правая коронарная артерия (Б) больной И., 68 лет



те и 75% в дистальном сегменте, в ПКА – стеноз до 90% в проксимальном сегменте). Пароксизмальная ФП. Ишемическая кардиомиопатия (ФВЛЖ 35%). Получал терапию: аторвастатин 80 мг, омепразол 20 мг, бисопрополол 1,25 мг, АСК 75 мг, амиодарон 600 мг, фраксипарин 1200 мг/сут. Больной готовился на операцию аортокоронарного шунтирования.

17.03.22 в 08:22 больной потерял сознание. На ЭКГ зарегистрирована желудочковая тахикардия. Начата сердечно-легочная реанимация, сознание восстановилось после электроимпульсной терапии. АД 100/60 мм рт. ст. ЭКГ: ФП 106 уд./мин. Подъем сегмента ST до 6 мм в отведениях V<sub>1-4</sub> (рис. 3). **Поставлен диагноз: острый повторный передний инфаркт миокарда** от 17.03.2022.

Рисунок 3. ЭКГ больного В., 64 лет, после сердечно-легочной реанимации

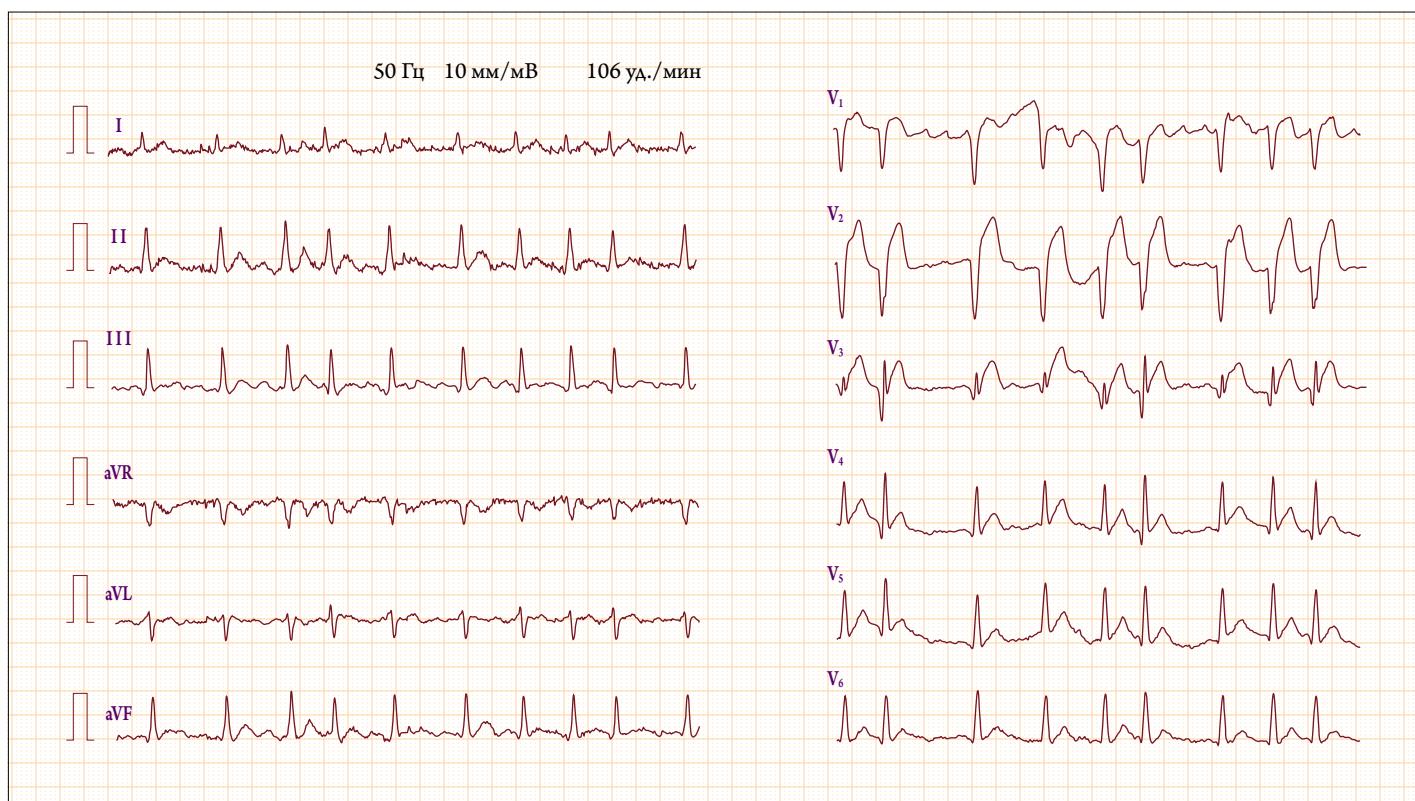
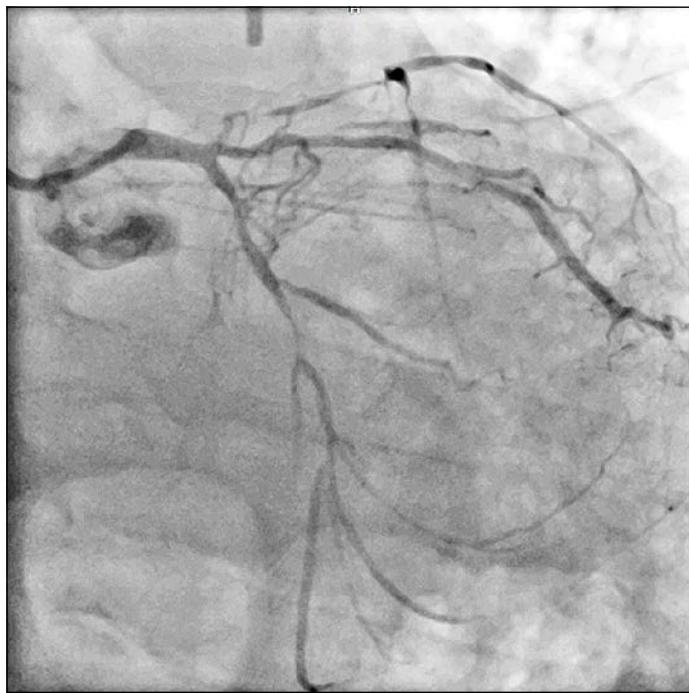


Рисунок 4. Левая коронарная артерия больного В.



Синусовый ритм восстановился после внутривенного введения 450 мг амиодарона. На консилиуме обсуждался вопрос о возможности экстренного аортокоронарного шунтирования. Было принято решение, что риск этой операции у больного с низкой ФВЛЖ и острым трансмуральным ИМ выше, чем ожидаемая польза. Рекомендовано выполнить частичную чрескожную реваскуляризацию.

Учитывая низкую ФВЛЖ, множественное поражение коронарного русла и состояние после реанимации, что определяло высокий риск, связанный с вмешательством, перед выполнением ЧКВ в 11:42 больному установили внутриаортальный баллон и начали контрпульсацию в режиме 1:2. С учетом передней локализации ИМ была контрастирована только ЛКА: обнаружены окклюзия проксимального сегмента ПНА и стеноз 95% проксимального сегмента огибающей артерии (рис. 4).

В 11:58 выполнили стентирование ПНА с достижением кровотока TIMI-3 и затем – стентирование огибающей артерии. Перед ЧКВ больной получил нагрузочную дозу тикагрелора 180 мг, во время процедуры – верапамил внутриартериально 2,5 мг, гепарин 10 тыс. ед., стерофундин 1000 мл, эптифебатид болюс 180 мкг/кг, начата его инфузия 2 мкг/кг/мин (учитывая острую тромботическую окклюзию ПНА). Сразу после операции на фоне продолжающейся ВАБК состояние стабильное, АД 125/85 мм рт. ст., ЧСС 80 уд./мин. По ЭКГ закономерная динамика острого ИМ с уменьшением подъема сегмента ST. Больному назначена плановая терапия: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, амиодарон 600 мг/сут как насыщающая доза, лизиноприл 5 мг/сут. ВАБК продолжалась 12 ч, и на фоне стабильно-

го состояния баллон был удален. В дальнейшем заболевание протекало без осложнений, длительность госпитализации составила 9 дней. Выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, в обоих клинических случаях инотропная поддержка не требовалась, т. е. не было основного критерия для диагностики КШ стадии С (классического). В первом случае зафиксировано повышение уровня лактата до 2,6 ммоль/л, что свидетельствует о гипоксии тканей. Это может быть следствием как альвеолярного отека легких, так и развивающейся централизации кровообращения и гипоперфузии органов и тканей. Такое состояние может служить основанием для диагностики КШ стадии В, т. е. «начинающегося». Во втором случае трансмуральный передний ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, ишемическая кардиомиопатия и состояние после сердечно-легочной реанимации определяли очень высокий риск развития КШ, поэтому эту ситуацию надо расценивать как КШ, стадия А, т. е. стадия риска. В обеих ситуациях консервативная терапия представлялась мало эффективной, сохраняя высокий риск усиления сердечной недостаточности и развития «классического» КШ. Только экстренное ЧКВ могло улучшить прогноз заболевания. Но сама эта процедура может вызвать дополнительную дестабилизацию кровотока в виде дополнительного повреждения миокарда, окклюзии открытых артерий, нарушений ритма сердца, реакций на рентгенконтрастное вещество в виде гипотонии. Даже удачное на первый взгляд ЧКВ может осложниться развитием феномена no-reflow, который диагностируется почти в 32% случаев [6]. Этот феномен нивелирует эффект от коронарной реперфузии и резко ухудшает прогноз заболевания [7, 8]. В настоящее время не существует эффективных общепризнанных методов профилактики и лечения этого осложнения. У обоих наших пациентов был обнаружен тромбоз в инфарктсвязанной коронарной артерии, что определяло высокий риск развития феномена no-reflow [9]. Выполнение ЧКВ на фоне ВАБК в анализируемых случаях было успешным, несмотря на все эти риски. Вероятно, что ВАБК, обеспечивая лучшую перфузию коронарных артерий, способствует профилактике феномена no-reflow.

Попытки использовать ВАБК у больных без КШ уже были. Использование ВАБК у всех подряд больных с передним STEMI без КШ перед первичным ЧКВ не улучшило результаты лечения [10]. Напротив, показана польза проведения ВАБК в сочетании с тромболизисом у пациентов с ИМ в отношении улучшения коронарного кровотока [11] и отдаленной выживаемости по сравнению с одним тромболизисом; при этом необходимо учитывать, что ЧКВ после тромболизиса было проведено менее чем у 50% пациентов [12]. Изучалась также эффективность ВАБК у больных без КШ, но при ЧКВ «высокого риска»,

который определялся одним из критериев: острый коронарный синдром без КШ, застойная сердечная недостаточность, ФВЛЖ  $\leq 30\%$ , многососудистый коронарный атеросклероз, поражение ствола ЛКА, давление в легочной артерии  $>50$  мм рт. ст. Было показано, что профилактическое использование ВАБК в этой общей группе снизило госпитальную и 6-месячную летальность [13]. Исходя из приведенных критериев, КШ стадий А и В также можно рассматривать как ситуацию ЧКВ высокого риска.

## Заключение

Несмотря на возможность теоретического обоснования применения ВАБК при КШ стадий А и В, закономерно возникает сомнение о целесообразности этой не-безопасной и дорогостоящей технологии у больных, которым не требуется медикаментозная поддержка кровообращения, и/или в отсутствие признаков гипопер-

фузии тканей. Для разрешения этих сомнений возможен только один путь – набор клинического материала. Появление новой классификации КШ ставит перед медицинской наукой и практикой задачу разработки новых подходов к лечению этих больных; в частности, появляется теоретическая возможность «реабилитации» ВАБК путем уточнения клинических ситуаций, при которых этот вид механической поддержки кровообращения будет наиболее эффективным.

## Финансирование

Государственное задание НИИК Томского НИМЦ № НИОКР: AAAA-A20-120041090007-8

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Dworeck C, Haraldsson I, Iohanes D et al. 17-year trends in incidence and prognosis of cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction in western Sweden. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:256–62. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.106
2. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F, Karowni W et al. Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction. A report from the Cath-PCI Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(4):341–51. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.10.039
3. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;94(1):29–37. DOI: 10.1002/ccd.28329
4. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Haussleiter J et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1287–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
6. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(3):215–23. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.059
7. Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS et al. Long-Term Clinical Outcomes of Transient and Persistent No Reflow Phenomena following Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circulation Journal*. 2016;46(4):490–8. DOI: 10.4070/kcj.2016.46.4.490
8. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, Clark DJ et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention*. 2018;14(2):185–93. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00269
9. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R et al. Coronary Microembolization: From Bedside to Bench and Back to Bedside. *Circulation*. 2009;120(18):1822–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888784
10. Mahmoudi M, Hauville C, Gaglia MA, Sardi G, Torguson R, Xue Z et al. The impact of intra-aortic balloon counter-pulsation on in-hospital mortality in patients presenting with anterior ST-elevation myocardial infarction without cardiogenic shock. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2012;13(6):328–30. DOI: 10.1016/j.carrev.2012.08.001
11. Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Onaka H, Hirota Y et al. Aortic Counterpulsation May Improve Late Patency of the Occluded Coronary Artery in Patients With Early Failure of Thrombolytic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(4):876–81. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00240-9
12. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leesar MA, Nielsen DWT, O'Dea D et al. Thrombolysis and Counterpulsation to Improve Survival in Myocardial Infarction Complicated by Hypotension and Suspected Cardiogenic Shock or Heart Failure: Results of the TACTICS Trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;19(1):33–9. DOI: 10.1007/s11239-005-0938-0
13. Mishra S, Chu WW, Torguson R, Wolfram R, Deible R, Suddath WO et al. Role of Prophylactic Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(5):608–12. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.036

# ГАРМОНИЯ артериального давления

# Нолипрел® А Би-форте

## Индапамид + периндоприл



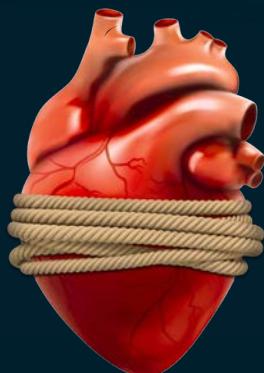
130  
80



Краткая справочная информация по безопасности для препаратов Нолипрел® А/Нолипрел® А Форте/Нолипрел® А Бифорте

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

АО «Сервье». 125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01  
[www.servier.ru](http://www.servier.ru)



# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ЭТО НЕ ТОЛЬКО ЦИФРЫ НА ТОНОМЕТРЕ



- Регуляция артериального давления это баланс прессорных систем (РААС, САС) и антитрессорной (НУП)<sup>1-3</sup>
- Процессы ремоделирования начинаются уже со старта артериальной гипертензии и затрагивают три важнейших уровня: сердце, сосуды, почки<sup>4</sup>
- Артериальная гипертензия характеризуется дисбалансом НУП, который нарастает по мере повышения степени АГ<sup>5</sup>

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ЗАПУСКАЕТ ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ХСН

1. Cowley A.W. Jr. Nat Rev Genet. 2006;7:829-840. 2. Nielsen P.M. et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;122:9-18; 3. Sarzani R. et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017;24:115-126 4. Dzau VJ. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes; part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114(25):2850-70 5. Macheret F. et al. JACC. 2012;60(16):1558-1565

При поддержке компании ООО "Новартис Фарма".  
436135/LCZ696/All/0422-1. Реклама.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70.  
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)