ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

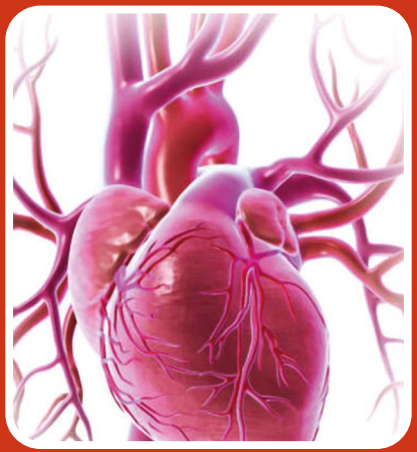
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том Vol. 16 № 1 | 2025



- СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. КОНСЕНСУС РОССИЙСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ
- ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЦА
- ТРАНСКАТЕТЕРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
- МЕДИЦИНСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

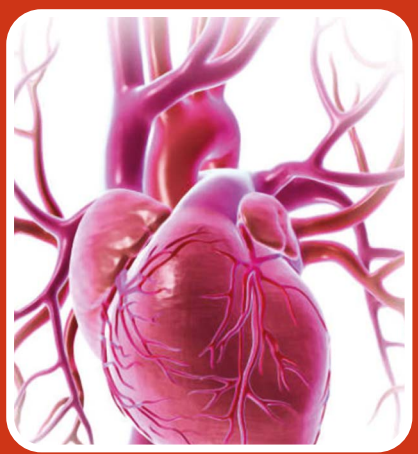
Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 16 № 1 | 2025



- STATINS FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. CONSENSUS OF RUSSIAN MEDICAL SOCIETIES
- GENETIC POLYMORPHISM AND HEART FAILURE
- TRANSCATHETER THERAPY TO HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY
- HEALTH INFORMATION SYSTEM IN PRIMARY HEALTH CARE

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

Том 16 № 1
2025

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), Scopus, CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».
Журнал индексируется в базе данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США. ORCID: 0000-0002-7280-1021
Manukhina Eugenia B., профессор, Техас, США. ORCID: 0000-0002-8102-173X
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль. ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H., профессор, Ереван, Армения. ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария. ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., профессор, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Задионченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Галявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 8500 экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS
В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 115054, Москва г., ул. Дубининская, д. 20, кв. 95

E-mail: cs@eco-vector.com

Зав. редакцией:
Екатерина С. Мищенко

Литературный редактор-корректор:
Елена Ю. Непеина, Светлана И. Яли

Дизайн и вёрстка:
Лариса А. Минченко

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, помещение 1Н

Сайт: https://eco-vector.com

Телефон: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2025

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Vol. 16 No 1
2025

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in Scopus, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (eLIBRARY.RU).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145
David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Aleksey N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy
Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021
Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X
Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania
Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200
Parounak H. Zelveian, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772
Hugo Saner, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433
Ravshanbek D. Kurbanov, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration certificate: PI No. FS77-64546
Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.
Total circulation: 8500 copies.
Catalog "Press of Russia" 13100.

OPEN ACCESS
Immediate Open Access is mandatory for all published articles

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publish er — the Eco-Vector publishing house.

EDITORIAL OFFICE:
Address: Dubininskaya str, bld. 20, ap. 95, Moscow, Russia

E-mail: cs@eco-vector.com

Executive Editor:
Ekaterina S. Mischenko

Literary Editor-proofreader:
Elena Yu. Nepeina, Svetlana I. Yali

Design and layout:
Larisa A. Minchenko

PUBLISHER:
Eco-Vector LLC
Address: 3Ar1N Aptekarsky Lane, Saint Petersburg, Russia

WEB: https://eco-vector.com

Phone: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

ECO•VECTOR

16+

© Eco-Vector, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

КОНСЕНСУСЫ

М.Г. Бубнова, А.С. Галявич, М.В. Ежов, Д.М. Аронов, Н.Н. Виноградова, Г.Р. Галстян, В.С. Гуревич, Ю.А. Карпов, Н.А. Козиолова, Е.Д. Космачева, Г.В. Матюшин, И.В. Сергиенко, А.Е. Филиппов, Ю.Ш. Халимов

Место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российской ассоциации эндокринологов 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Awat Hamad Awla, Badinan Jalal Hamadamin, Sleman Yousif Omar, Wafa Ahmed Hamadameen

Оценка взаимосвязи между содержанием витамина D и липидным профилем при заболеваниях щитовидной железы: сравнительный анализ данных пациентов с гипотиреозом, гипертиреозом и здоровых добровольцев. 21

М.А. Гренадерова, Н.В. Изможерова, Е.В. Кудрявцева, М.А. Шамбатов, Д.Л. Зорников, А.А. Попов, А.А. Вихарева, Д.О. Корнилов, М.А. Тряпицын, В.М. Симарзина, А.А. Бехтер

Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией 34

Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, А.В. Григорьева, Д.Р. Капитонова, Г.А. Хайретдинова

Блокада левой ножки на фоне ишемической болезни сердца: в поиске новых электрокардиографических маркеров 45

Е.П. Какорина, И.В. Самородская, В.Н. Ларина, В.Г. Ларин

Четыре группы неинфекционных заболеваний в поликлиническом звене здравоохранения: анализ данных медицинских информационных систем 53

Б.А. Бакиров, И.Р. Нагаев, С.В. Донсков

Нутритивная коррекция статуса обмена железа у женщин репродуктивного возраста: результаты открытого проспективного пострегистрационного исследования с активным контролем в параллельных группах 62

М.С. Ноздрякова, Д.А. Залюбовский, Д.С. Мазнев, Д.С. Евдокимов, А.С. Сергеев, Е.А. Шлойдо

Септальная спиртовая абляция у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта левого желудочка 76

Д.Ю. Коновалова, П.А. Лебедев, А.А. Логинов, Р.А. Поваляева, Д.В. Корнилин, В.Н. Гришанов, М.В. Комарова

Прогностическое значение параметра аутофлюоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ. 84

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Н.В. Федорова, Ю.А. Аргунова, Е.Н. Прилуцкая, О.Л. Барбараш

Ранняя реабилитация пациента после ортотопической трансплантации сердца: клинический случай. 94

CONTENTS

CONSENSUSES

Marina G. Bubnova, Albert S. Galyavich, Marat V. Ezhov, David M. Aronov, Natalia N. Vinogradova, Gagik R. Galstyan, Viktor S. Gurevich, Yuri A. Karpov, Natalia A. Koziolova, Elena D. Kosmacheva, Gennady V. Matyushin, Igor V. Sergienko, Alexander E. Filippov, Iurii Sh. Khalimov
The Place of Original Pitavastatin in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. 5

ORIGINAL STUDY ARTICLES

Awat Hamad Awla, Badinan Jalal Hamadamin, Sleman Yousif Omar, Wafa Ahmed Hamadameen
Exploring the Link Between Vitamin D and Lipid Profile in Thyroid Disorders: A Comparative Analysis of Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and Healthy Control Group 21

Mariya A. Grenaderova, Nadezhda V. Izmozherova, Elena V. Kudryavtseva, Muraz A. Shambatov, Danila L. Zornikov, Artem A. Popov, Anna A. Vikhareva, Daniil O. Kornilov, Mikhail A. Tryapitsyn, Veronika M. Simarzina, Aleksey A. Bekhter
Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms in the Development of Diastolic Dysfunction in Female Patients With Hypertension. 34

Yuri N. Fedulaev, Irina V. Makarova, Alisa V. Grigorieva, Dzhamilya R. Kapitonova, Gulfiya A. Khairetdinova
Left Bundle Branch Block in Coronary Artery Disease: Toward Novel Electrocardiographic Markers 45

Ekaterina P. Kakorina, Irina V. Samorodskaya, Vera N. Larina, Vladimir G. Larin
Four Groups of Noncommunicable Diseases in Outpatient Health Care: Analysis of Medical Information System Data 53

Bulat A. Bakirov, Ildar R. Nagaev, Sergey V. Donskov
Nutritional Correction of Iron Metabolism in Women of Reproductive Age: Results of an Open-Label, Prospective, Postregistration Study With Active Parallel-Group Control 62

Mariia S. Nozdriakova, Dmitrii A. Zalyubovsky, Dmitriy S. Maznev, Dmitrii S. Evdokimov, Aleksei S. Sergeev, Eugene A. Shloydo
Septal Alcohol Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction 76

Darya Y. Konovalova, Petr A. Lebedev, Andrey A. Loginov, Raisa A. Povalyaeva, Dmitriy V. Kornilin, Vladimir N. Grishanov, Marina V. Komarova
Prognostic Significance of Skin Autofluorescence in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis 84

CASE REPORTS

Natalya V. Fedorova, Yulia A. Argunova, Ekaterina N. Prilutskaya, Olga L. Barbarash
Early Rehabilitation After Orthotopic Heart Transplantation: A Case Study 94

DOI: https://doi.org/10.17816/CS676903 EDN: PMQYMM

Место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российской ассоциации эндокринологов

М.Г. Бубнова[1], А.С. Галявич[2], М.В. Ежов[3], Д.М. Аронов[1], Н.Н. Виноградова[4], Г.Р. Галстян[5], В.С. Гуревич[6–8], Ю.А. Карпов[3], Н.А. Козиолова[9], Е.Д. Космачева[10, 11], Г.В. Матюшин[12], И.В. Сергиенко[3], А.Е. Филиппов[6], Ю.Ш. Халимов[13]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия;
[2] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;
[3] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия;
[4] Клиническая больница № 1 (Волынская), Москва, Россия;
[5] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;
[6] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[7] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[8] Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия;
[9] Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;
[10] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия;
[11] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;
[12] Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
[13] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В представленном экспертном документе обсуждается высокая распространённость гиперхолестеринемии (ГХС) в России. Указывается на недостаточное применение липидснижающей терапии как в первичной, так и во вторичной профилактике. Серьёзной проблемой в реальной клинической практике остаются недостижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности и невысокая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов принимаемым гиполипидемическим препаратам. Статины представляют собой класс широко назначаемых гиполипидемических средств, которые являются препаратами первого выбора в лечении ГХС и комбинированной гиперлипидемии с доказанной эффективностью в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В данном экспертном документе на примере оригинального питавастатина убедительно показаны не только возможности препарата в снижении атерогенных липидов и липопротеидов плазмы крови, но и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. При этом подчёркиваются уникальное влияние питавастатина на повышение низкого уровня ХС липопротеидов высокой плотности, доказанная антиатеросклеротическая активность и широкий спектр положительных плейотропных эффектов, которые усиливают его антиатерогенное воздействие. Присущий питавастатину низкий риск лекарственных взаимодействий подчёркивает высокую безопасность при длительном приёме и хорошую переносимость. Всё вышесказанное даёт основания рассматривать оригинальный питавастатин как препарат выбора для широкого круга пациентов.

Настоящая статья ранее опубликована как: Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 11. С. 6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148 EDN: PSIJPF

Публикация статьи осуществлена с согласия авторского коллектива, редакционной коллегии журнала «Российский кардиологический журнал» и не противоречит лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; профилактика; гиполипидемическая терапия; статины; питавастатин.

Как цитировать:
Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российской ассоциации эндокринологов // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 5–20. DOI: 10.17816/CS676903 EDN: PMQYMM

Рукопись получена: 07.03.2025 **Рукопись одобрена:** 07.03.2025 **Опубликована online:** 07.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS676903 EDN: PMQYMM

The Place of Original Pitavastatin in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists

Marina G. Bubnova[1], Albert S. Galyavich[2], Marat V. Ezhov[3], David M. Aronov[1], Natalia N. Vinogradova[4], Gagik R. Galstyan[5], Viktor S. Gurevich[6–8], Yuri A. Karpov[3], Natalia A. Koziolova[9], Elena D. Kosmacheva[10, 11], Gennady V. Matyushin[12], Igor V. Sergienko[3], Alexander E. Filippov[6], Iurii Sh. Khalimov[13]

[1] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[2] Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[3] National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazova, Moscow, Russia;
[4] Clinical Hospital No. 1 (Volynskaya), Moscow, Russia;
[5] National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;
[6] St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[7] Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[8] North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, St. Petersburg, Russia;
[9] Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia;
[10] Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia;
[11] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[12] Professor Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[13] Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The presented expert paper discusses the high prevalence of hypercholesterolemia (HCH) in Russia. Insufficient use of lipid-lowering therapy in both primary and secondary prevention is indicated. Failure to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol (HC) and low adherence (especially long-term) of patients to hypolipidemic drugs remains a serious problem in real clinical practice. Statins are a class of widely prescribed lipid-lowering drugs that are the first choice drugs in the treatment of HCV and combined hyperlipidemia (GLP) with proven efficacy in the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Using the example of the original pitavastatin, this expert document convincingly demonstrates the drug's capabilities not only in reducing atherogenic lipids and lipoproteins in blood plasma, but also its clinical effectiveness in the primary and secondary prevention of cardiovascular complications. This highlights the unique effect of pitavastatin on increasing low cholesterol levels of high-density lipoproteins, proven anti-atherosclerotic activity and a wide range of positive pleiotropic effects that enhance its antiatherogenic effect. The low risk of drug interactions inherent in pitavastatin highlights its high safety with prolonged use and good tolerability. All of the above gives grounds to consider the original pitavastatin as the drug of choice for a wide range of patients.

This article was previously published in: Bubnova MG, Galyavich AS, Ezhov MV, Aronov DM, Vinogradova NN, Galstyan GR, Gurevich VS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Matyushin GV, Sergienko IV, Filippov AE, Khalimov YuSh. The place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN: PSIJPF

The article was published with the consent of the author's team and the editorial board of the Russian Journal of Cardiology and does not contradict the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords: atherosclerosis; cardiovascular diseases; prevention; lipid-lowering therapy; statins; pitavastatin.

To cite this article:
Bubnova MG, Galyavich AS, Ezhov MV, Aronov DM, Vinogradova NN, Galstyan GR, Gurevich VS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Matyushin GV, Sergienko IV, Filippov AE, Khalimov IuSh. The Place of Original Pitavastatin in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. *CardioSomatics.* 2025;16(1):5–20. DOI: 10.17816/CS676903 EDN: PMQYMM

Submitted: 07.03.2025 **Accepted:** 07.03.2025 **Published online:** 07.03.2025

ECO•VECTOR
Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Распространённость гиперхолестеринемии (ГХС) и повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) ≥3,0 ммоль/л в Российской Федерации (РФ), по данным исследования ЭССЕ-РФ 2020–2022 гг. (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах РФ), остаётся чрезвычайно высокой, составляя 59,7 и 69,1% соответственно [1]. Частая встречаемость ГХС обнаруживается у лиц трудоспособного возраста, достигая 48,1% в возрасте 35–44 лет и 67,5% — в возрасте 55–64 лет. Вместе с тем к настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня ХС ЛНП предотвращает появление атеросклеротических ССЗ (АССЗ), уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Повышение осведомлённости врачей и пациентов о значении ГХС в развитии АССЗ в последние десятилетия способствует своевременному назначению липиднижающей терапии. Однако в общей популяции число получающих липиднижающую терапию остаётся крайне низким — лишь 7,6%, хотя с возрастом их доля возрастает (от 0,8% в группе лиц 35–44 лет до 15,8% в группе 65–74 лет) [1].

Высокая распространённость ГХС среди пациентов с кардиометаболическими заболеваниями вызывает серьёзное беспокойство. ГХС отмечается у 71% пациентов с артериальной гипертонией (АГ), 59,5% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 56,1 и 48,6% пациентов, перенёсших инсульт или инфаркт миокарда (ИМ) соответственно, 59,4% пациентов с сахарным диабетом (СД) и 73,3% лиц с ожирением [1]. Применение шкалы SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation) для оценки десятилетнего сердечно-сосудистого риска (ССР) по сравнению с использованием шкалы SCORE увеличивает в 14 раз (то есть с 7 до 93%) количество пациентов в возрасте 40–64 лет с показаниями к гиполипидемической терапии для первичной профилактики ССЗ в РФ (по данным исследования ЭССЕ-РФ) [3].

Серьёзными проблемами в реальной клинической практике остаются высокий процент лиц, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП, и низкая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов назначаемой гиполипидемической терапии. По данным опроса 788 практикующих врачей, 124 руководителей медицинских организаций и 48 главных внештатных специалистов из 84 субъектов РФ, главный барьер для регулярного приёма гиполипидемической терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП — это отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечить атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) (так считают 58,1% врачей, 80,0% руководителей и 87,5% главных специалистов) [4].

Статины — широко назначаемый класс гиполипидемических препаратов; они рассматриваются как золотой стандарт (первая линия терапии) в лечении ГХС и комбинированной ГЛП, в первичной и вторичной профилактике ССЗ (класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств A) [5–7]. В первичной профилактике статины снижают относительный риск (RR) развития острого коронарного синдрома (ОКС) на 38–44%, сердечно-сосудистой смертности — на 20%, смерти от всех причин — на 11%, нефатального инсульта — на 17–22%, нестабильной стенокардии — на 24–25%, всех сердечно-сосудистых событий — на 26–33% (метаанализы 2018 и 2020 гг., *n*=94283) [8, 9]. Эффекты применения статинов во вторичной профилактике АССЗ еще более значимы: RR развития смерти от всех причин снижался на 22%, сердечно-сосудистой смертности — на 31%, ОКС — на 38%, потребности в реваскуляризации миокарда — на 44% и цереброваскулярных событий — на 25% [10]. При этом прекращение лечения статинами увеличивает риск АССЗ в 5 раз и смерти от всех причин в 2,5 раза, а при нерегулярной терапии — в 1,7 и 1,5 раза соответственно [11, 12].

Сегодня решения требуют следующие стратегические вопросы лечения ГЛП:

- как остановить распространённость атерогенной ГХС и комбинированной ГЛП;
- как сделать нарушения липидного обмена более редкими среди лиц молодого возраста.

Длительное повышение ХС ЛНП (≥2,6 ммоль/л) в плазме крови у лиц молодого возраста (18–39 лет) в будущем увеличивает риск ИБС на 64% относительно лиц с уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (*n*=36 030, наблюдение длилось в среднем 17 лет) [13]. Очевидно, что ранний старт гиполипидемической терапии при высоком пожизненном риске развития АССЗ может оказаться полезным.

Таким образом, в долгосрочной перспективе для улучшения кардиоваскулярного прогноза и продления здоровых лет жизни при назначении гиполипидемической терапии нужно придерживаться следующих ключевых положений:

- снижать ХС ЛНП до рекомендуемого целевого уровня в соответствии с величиной ССР пациента;
- инициировать ХС-снижающую терапию как можно раньше для раннего предупреждения развития АССЗ (при этом ранний старт терапии — на стадии первичной профилактики — может не требовать интенсивного снижения уровня ХС ЛНП);
- при показаниях интенсифицировать гиполипидемическую монотерапию, переходя на комбинацию препаратов;
- продолжать гиполипидемическую терапию неопределённо долго для поддержания низкого ССР в течение жизни.

На каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП можно ожидать уменьшения RR основных сердечно-сосудистых осложнений после года гиполипидемической терапии на 12%, после 3 лет — на 20%, после 7 лет — на 29% [14].

В целом статины хорошо переносятся, но мнимая непереносимость статинов в клинической практике

нередко является серьёзным барьером. По данным Российской программы ЭФФОРТ (*n*=958), побочные эффекты, о которых больные узнали только из инструкции к препарату, были основной причиной отказа от приёма статинов — 46% пациентов, тогда как реальные побочные эффекты явились причиной прекращения терапии только у 11,7% [15]. Частота побочных эффектов варьирует на разных статинах и зависит от дозы статина.

Сегодня в контексте применения гиполипидемических препаратов и выбора их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно сохранить баланс соотношения «польза — риск». Актуализируя важность назначения статинов при лечении пациентов с нарушениями липидного обмена и обосновывая целесообразность применения в первичной и вторичной профилактике оригинального питавастатина — статина третьего поколения (зарегистрирован в РФ в 2015 г. как препарат Ливазо — Recordati Irland Ltd, Ирландия), важно подчеркнуть его фармакологические достоинства и уникальный метаболизм, особенности гиполипидемического действия, убедительную доказательную базу клинической эффективности и безопасности.

Питавастатин: фармакологические особенности

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального питавастатина обусловлены наличием в структуре его молекулы дополнительной циклопропильной группы, что отличает его от других статинов. Фармакологические достоинства питавастатина следующие [16–18]:

- статин синтетический и умеренно липофильный, что повышает его гепатоселективность и снижает тропность к мышечной ткани;
- при приёме внутрь — более активное (до 80%) всасывание и быстрое достижение (в течение 1 ч после приёма) максимальной концентрации в плазме крови;
- самая высокая биодоступность среди современных статинов (>60% от принятой дозы);
- высокое сродство к 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазе;
- максимально высокий процент всасывания и биодоступности среди препаратов данного класса, что позволяет использовать минимальные, но эффективные дозы (1–4 мг), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов; экскреция из печени с желчью преимущественно в кишечник в неизменённом виде;
- длительное (24-часовое) действие за счёт 10–13-часового периода полувыведения и энтеропечёночной рециркуляции (повторное всасывание в тонком кишечнике);
- уникальный путь метаболизма, минимизирующий вероятность лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетика питавастатина у пациентов различных групп

В исследованиях показана сравнимая динамика фармакокинетических параметров оригинального питавастатина при разной расовой принадлежности (в том числе европеоидной и азиатской), у мужчин и женщин, молодых и пожилых (старше 65 лет), пациентов с сохранённой и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), поэтому коррекция дозы питавастатина у пациентов различных групп не требуется [19, 20]. И только при тяжёлой почечной недостаточности максимальную дозу питавастатина рекомендовано ограничить до 2 мг/сут.

Особенности метаболизма питавастатина следующие [16–18]:

- цитохром P450 (изофермент CYP3A4), традиционный для большинства статинов, не участвует в метаболизме питавастатина;
- питавастатин не является субстратом для P-гликопротеина;
- минимальная часть питавастатина метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 (но скорость метаболизма низкая) и ещё в меньшей степени — изофермента CYP2C8, большая часть связывается с глюкуроновой кислотой с образованием конъюгата питавастатина глюкуронида; из последнего при участии фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A3 и UGT2B7) отщепляется глюкуроновая кислота (процесс лактонирования) с образованием основного неактивного метаболита — лактона питавастатина;
- транспорт питавастатина в гепатоциты осуществляется транспортными белками (OATP1B1 и OATP1B3), в меньшей степени влияющими на его концентрацию, чем на концентрацию других статинов.

Благодаря своим метаболическим особенностям питавастатин, в отличие от других статинов, не взаимодействует с антикоагулянтами (ривароксабаном, апиксабаном, варфарином), антагонистами кальция, дигоксином, ингибиторами P2Y12 (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом), антиретровирусными препаратами, азоловыми антимикотиками, интраконазолом и другими препаратами, применяемыми как в кардиологии, так и в других областях медицины, а также не имеет пищевых взаимодействий [19, 21, 22].

Таким образом, отличительный путь метаболизма оригинального питавастатина, благодаря которому нежелательные пищевые и лекарственные взаимодействия этого статина с другими лекарственными препаратами отсутствуют или не являются клинически значимыми, определяет существенные преимущества питавастатина для комбинации с другими часто назначаемыми лекарственными средствами.

DOI: https://doi.org/10.17816/CS676903

Эффективность питавастатина в коррекции атерогенной комбинированной гиперлипидемии

Механизм ХС-снижающего действия питавастатина связан как с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, так и с доказанной активной стимуляцией экспрессии мРНК рецепторов к ЛНП, в результате чего не только снижается эндогенный синтез атерогенных ЛНП, но и увеличивается их клиренс (выведение из кровотока) [16, 23, 24]. Это обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП при назначении значительно меньших доз питавастатина (1–4 мг) в сравнении с другими статинами.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных с оригинальным питавастатином в странах по всему миру у пациентов с первичной ГХС или комбинированной ГЛП, в том числе пожилого возраста (65 лет), высокого ССР или с СД, убедительно показывают, что питавастатин в дозах, эквивалентных дозам других статинов (аторвастатина и розувастатина), равноценно снижает уровень ХС ЛНП [25–32].

У пациентов с первичной ГХС при приёме питавастатина в дозе 2 мг уровень ХС ЛНП снижается от 37 до 42%, а в дозе 4 мг — от 46 до 48% [23, 25, 30]. Питавастатин в дозе 2–4 мг уменьшает содержание триглицеридов (ТГ) в крови от 14 до 21%, а при гипертриглицеридемии (ТГ >1,7 ммоль/л) — до 30% [20, 23, 25, 26, 28, 33, 34].

Питавастатин повышает содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в дозе 2–4 мг от 4 до 14% и аполипопротеина (апо) А1 от 5 до 8% [16, 30, 35, 36]. У пациентов с исходно низким ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л) эффект питавастатина относительно повышения этого параметра усиливается при длительном приёме: в исследовании LIVES Study (Livazo Effectiveness and Safety Study) через 12 недель — на 14% и через 104 недели — на 24,9% [37], в исследовании COMPACT-CAD через 6 месяцев — на 9,4% и через 30 месяцев — на 20,1% [38], а структурного белка ЛВП апоА1 — на 7,9 и 20,8% соответственно (на терапии аторвастатином через 30 месяцев ХС ЛВП повышался только на 6,3%, а апоА1 — на 11,4%). *In vitro* показано, что питавастатин дозозависимо стимулирует экспрессию (мРНК) и секрецию апоА1 (в большей степени, чем аторвастатин и симвастатин) [35, 39], предохраняет апоА1 от катаболизма через стимуляцию экспрессии мРНК АТФ-связывающего кассетного транспортёра А1 (ABCA1), вовлекаемого в регуляцию апоА1-опосредованного эффлюкса ХС, повышает эффлюкс ХС из периферических клеток и усиливает антиоксидантные свойства ЛВП [40, 41].

В ряде исследований и метаанализов показан значимый регресс атеромы на фоне лечения статинами при снижении ХС ЛНП (<2 ммоль/л) с одновременным повышением уровня ХС ЛВП (более чем на 7,5%) и опосредованного ЛВП эффлюкса ХС из клеток периферии [42–44]. Есть данные о благоприятном влиянии повышения уровня ХС ЛВП на сердечно-сосудистые исходы: в пятилетнем исследовании LIVES study Extension (n=6582) на каждые 0,26 ммоль/л увеличения ХС ЛВП на терапии питавастатином RR сердечно-сосудистых событий снижался на 13% (p=0,01), а на каждые 0,26 ммоль/л снижения ХС ЛНП — на 6% (p=0,02) [45]. Это подтверждают и результаты исследования Extended JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome): у пациентов с ХС ЛВП ≥46 мг/дл (≥1,2 ммоль/л) на терапии питавастатином сердечно-сосудистые события развивались реже (RR 0,26, p=0,017), чем у пациентов с ХС ЛВП <46 мг/дл [46].

При приёме питавастатина снижается содержание в плазме крови других атерогенных липидных параметров: на дозе 4 мг ХС не-ЛВП — до 40%, апоВ — до 37%, отношение апоВ/апоА1 — до 38% и окисленных частиц ЛНП — на 36% [26, 47].

Сегодня получены убедительные доказательства связи повышенного (≥50 мг/дл) уровня липопротеина (а) (Лп(а)) с риском развития АССЗ, стеноза аортального клапана, сердечно-сосудистой и общей смертности [48]. В последние годы появились сообщения о том, что статины могут несколько повышать уровень Лп(а) без чёткого определения механизма такого влияния [49, 50]. По имеющимся на сегодня данным, питавастатин не повышает уровень ЛП(а), напротив, прослеживается тенденция к его снижению [51]. Следовательно, питавастатин может стать лучшим выбором для лечения ГЛП у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). Однако для доказательств существования данной закономерности как в отношении всей группы статинов, так и для питавастатина в частности требуется проведение более масштабных, тщательно спланированных РКИ.

Эффективность оригинального питавастатина изучалась и на российской популяции пациентов. Масштабная программа «ЛИДЕР», выполнявшаяся в условиях реальной клинической практики (135 центров) и включавшая 656 пациентов с первичной и гетерозиготной семейной ГХС, комбинированной ГЛП и гипертриглицеридемией высокого и очень высокого ССР, подтвердила гиполипидемический эффект оригинального питавастатина (15% пациентов получали 1 мг, 52% — 2 мг, 33% — 4 мг в сутки): ХС ЛНП снижался на 44%, ТГ — на 9,5%, а ХС ЛВП повышался на 7,4% [52]. Авторы публикации пришли к выводу, что результаты могли быть ещё более впечатляющими, если бы врачи в рутинной практике назначали питавастатин в дозе 4 мг уже на старте терапии (то есть без титрации) или смелее увеличивали дозу до 4 мг для достижения целевых значений ХС ЛНП при недостаточной клинической эффективности.

Возможности питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии

Согласно российским и зарубежным рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена, для усиления гиполипидемического эффекта и достижения целевых

уровней ХС ЛНП может потребоваться назначение комбинированной гиполипидемической терапии (комбинации двух и иногда трёх препаратов) [5, 6]. Например, на фоне приёма питавастатина в дозе 2–4 мг/сут уровень ХС ЛНП снижается на 30–50%, а при сочетании питавастатина с эзетимибом 10 мг/сут — до 60% [53]. Низкий риск лекарственных взаимодействий и минимум нежелательных явлений (НЯ) позволяют комбинировать питавастатин с любым препаратом, предназначенным для лечения ГХС и ГЛП, не только достигая целевых значений ХС ЛНП, но и получая дополнительное снижение сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, клинически значимые эффекты оригинального питавастатина обусловлены комплексным улучшением липидного спектра плазмы крови за счёт как снижения атерогенных липидов/липопротеидов, так и повышения ХС ЛВП, маркера обратного транспорта ХС. Питавастатин показан пациентам в первичной и вторичной профилактике ССЗ при первичной ГХС (ГЛП IIa типа по классификации Фредриксона), включая семейную гетерозиготную ГХС, комбинированную ГЛП (ГЛП IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемии и дислипидемии.

Эффективность питавастатина в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

К настоящему времени завершены крупные РКИ, доказавшие высокую эффективность оригинального питавастатина в первичной профилактике АССЗ на стадии субклинического атеросклероза и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений на стадии манифестации заболевания [54].

Место питавастатина в первичной профилактике и лечении доклинического атеросклероза

В исследовании TOHO-LIP (TOHO Lipid Intervention Trial Using Pitavastatin, *n*=664; длительность наблюдения — 240 недель) у пациентов с ГХС и высоким ССР достижение первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистой смерти, внезапной смерти, нефатального ИМ и инсульта, транзиторной ишемической атаки или хронической сердечной недостаточности (ХСН), требующей госпитализации, было ниже в группе питавастатина 2 мг, чем в группе аторвастатина 10 мг — 2,9% vs 8,1% (RR 0,366; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,170–0,787; *p*=0,01), как и вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация из-за стабильной стенокардии) — 4,5% vs 12,9% соответственно (RR 0,350; 95% ДИ: 0,189–0,645; *p*=0,001) [55].

Влияние оригинального питавастатина на уменьшение толщины комплекса интима-медиа на этапе доклинического каротидного атеросклероза было показано в исследовании PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) [56] и исследовании A. Nakagomi и соавт. [57], а на риск развития ишемических повреждений в период стентирования сонных артерий (из-за стеноза) и в последующие 30 дней — в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isCHemic complications with CAS) [58]. Назначение питавастатина в дозе 4 мг/сут в исследовании EPOCH-CAS за 4 недели до стентирования каротидных артерий позволило снизить риск развития ишемических повреждений в пери- и послеоперационный периоды на 26% [58]. Сообщается о возможности стабилизировать нестабильную каротидную бляшку уже даже в течение месячного приёма питавастатина в дозе 4 мг/сут [59].

Влияние питавастатина на коронарный атеросклероз

Положительное влияние оригинального питавастатина на стабилизацию и регресс коронарной атеросклеротической бляшки с применением высокотехнологичных методов визуализации (внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ВСУЗИ-изображения в оттенках серого (Grayscale), интегрированного ВСУЗИ с обратным рассеянием (в режиме Backscatter), ВСУЗИ с «виртуальной гистологией», ангиоскопии или оптической когерентной томографии) доказано у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, ОКС/ИМ в исследованиях TOGETHAR [60], TRUTH [61], OPTIMAL [62], YOKOHAMA-ACS [63], ESCORT [64], JAPAN-ACS [65], Extended JAPAN-ACS [46] и других [66, 67]. Так, в РКИ JAPAN-ACS из 307 пациентов с ОКС после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) посредством ВСУЗИ через 8–12 месяцев у 252 больных было показано уменьшение среднего объёма атеромы в коронарных артериях после терапии питавастатином в дозе 4 мг на 16,9±13,9% (vs −18,1±14,2% на терапии 20 мг аторвастатина) [65]. Оригинальный питавастатин в дозе 4 мг благоприятно влияет на морфологию атеромы, увеличивая фиброзную составляющую и толщину покрышки атеросклеротической бляшки и уменьшая некротическое ядро (липидное содержимое), что приводит к уменьшению объёма бляшки, её стабилизации и обратному ремоделированию сосудистой стенки [61, 62].

Место питавастатина во вторичной профилактике

Доказательства высокой эффективности оригинального питавастатина во вторичной профилактике были получены в крупных РКИ у пациентов со стабильной ИБС, перенёсших ИМ/ОКС и/или ЧКВ, в том числе у коморбидных пациентов (с АГ, СД, курящих, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и другими заболеваниями), — исследования REAL-CAD [68], CIRCLE [69], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71]; у пациентов с ХСН ишемического генеза и дилатационной кардиомиопатией — исследование PEARL [72].

В одном из самых крупномасштабных многоцентровых проспективных РКИ REAL-CAD при стабильной ИБС

(*n*=13 054; наблюдение длительностью 3,9 года) определены клинические преимущества оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) в дополнительном снижении RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (95% ДИ: 0,69–0,95; *p*=0,01), вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация) — на 17% (95% ДИ: 0,73–0,93; *p*=0,002), ИМ — на 43% (95% ДИ: 0,38–0,83; *p*=0,004), всех коронарных реваскуляризаций — на 14% (95% ДИ: 0,76–0,96, *p*=0,008) и смерти от всех причин — на 19% (95% ДИ: 0,68–0,98; *p*=0,03) [68].

В исследовании CIRCLE (наблюдение длительностью 8 лет) у 743 больных (из них две трети пациентов со стабильной ИБС), перенёсших ЧКВ, ПКТ (внезапная сердечная смерть, нефатальные ИМ или инсульт, смерть из-за ХСН, реваскуляризация миокарда) встречалась значимо реже при приёме питавастатина — 8,3% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,36–0,63), чем в группе правастатина — 27,2% (RR 0,79; 95% ДИ: 0,65–0,95) или аторвастатина — 19,3% (RR 0,73; 95% ДИ: 0,59–0,89) [69]. Обращает на себя внимание низкая вероятность необходимости повторного ЧКВ из-за *de novo* поражений коронарной артерии в группе питавастатина (4,4% vs 9,9% в группе аторвастатина и 12,6% в группе правастатина, *p*=0,003).

Низкую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на годичной терапии питавастатином в дозе 2 мг у пациентов, перенёсших ИМ, подтверждает исследование LAMIS (*n*=1039): все серьёзные сердечно-сосудистые события развились у 7,3% пациентов, из них все случаи смерти составили 3,5%, сердечно-сосудистая смерть — 2,1%, повторный ИМ — 1,6%, а реваскуляризация потребовалась 4,7% [70].

В крупном РКИ HIJ-PROPER были подтверждены профилактические возможности оригинального питавастатина в комбинации с эзетимибом vs монотерапии питавастатином у 1734 больных с ОКС и дислипидемией (наблюдение длительностью 36 месяцев) [71]. ПКТ (любая смерть, основные сердечно-сосудистые события или нефатальный инсульт) у пациентов с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола — ≥2,2 мг/мл) снижалась на 29% (95% ДИ: 0,56–0,91; *p*=0,010), у пациентов без АГ — на 35% (95% ДИ: 0,48–0,88; *p*=0,017) и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП ≥3,4 ммоль/л — на 28% (95% ДИ: 0,56–0,91; *p*=0,007); в общей группе RR госпитализации из-за ХСН был меньше на 53% (95% ДИ: 0,27–0,81; *p*=0,006) [71, 73].

В РКИ PEARL у пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка в пределах от ≥30% до ≤45% при лечении оригинальным питавастатином (в дозе 2 мг) относительно группы контроля наблюдалось снижение RR развития ПКТ (кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН) на 42,5% (95% ДИ: 0,308–0,896; *p*=0,018), госпитализации из-за ХСН — на 40,8% (95% ДИ: 0,282–0,915; *p*=0,024) и смерти от всех причин — на –38,5% (95% ДИ: 0,238–0,989; *p*=0,046) [72].

Таким образом, оригинальный питавастатин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных современных статинов, рекомендуемых к применению для снижения риска развития АССЗ, их осложнений и замедления прогрессирования атеросклероза, в том числе в каротидных, коронарных и феморальных артериях.

Безопасность и переносимость питавастатина

Оригинальный питавастатин обладает оптимальным соотношением клинического эффекта с хорошим профилем переносимости и безопасности, что подтверждается многочисленными РКИ и постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями.

Частота всех НЯ при длительном приёме питавастатина в дозе 1-4 мг в исследованиях LIVES [74], LIVES Extension [45], PEARL [72], PEACE [56], REAL-CAD [68], HIJ-PROPER [71], COMPACT-CAD [38] варьировала от 4,6 до 10,4%; в исследовании JAPAN-ACS составляла 15,6% (в группе аторвастатина — 15,4%) [65], а в исследовании TOHO-LIP — 16,3% (в группе аторвастатина — 21,3%) [55]. При этом количество пациентов, досрочно прекративших приём питавастатина из-за НЯ, было меньше общего количества НЯ. Например, в исследовании LIVES — 7,4% (меньше на 3%) [33], в HIJ-PROPER — 8,5% (меньше на 1,9%) [71], в JAPAN-ACS — 2,7% (меньше на 12,9%) vs 4,7% в группе аторвастатина [65], в TOHO-LIP — 1,9% (меньше на 14,4%) vs 2,3% в группе аторвастатина [55]. Приверженность терапии питавастатином в исследованиях оставалась высокой и при длительном приёме, например в исследовании JAPAN-ACS — 80,3% (vs 73,8% в группе аторвастатина) [65], а в российской программе «ЛИДЕР» — 99,2% [52].

Пострегистрационное наблюдательное исследование LIVES на протяжении 2 лет не выявило увеличения частоты НЯ при приёме питавастатина в составе сопутствующей терапии: 10,3% на фоне приёма антиагрегантов и 10,4% при их отсутствии (*p*=0,913); 10,0% на гипогликемических препаратах и 10,5% без них (*p*=0,387); 10,5% на антигипертензивных препаратах и 10,3% без них (*p*=0,591); 8,4% в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами (фибраты, холестирамин, никотиновая кислота) и 10,5% без них (*p*=0,013) [74].

Доказана хорошая переносимость оригинального питавастатина в дозе 1–4 мг в особых группах пациентов: НЯ редко развивались у мужчин (10,9%), женщин (10,1%), пациентов старше 65 лет (10,8%), лиц с коморбидными состояниями (11,0%), АГ (10,8%), СД (11,2%), заболеваниями печени (13,5%) и почек (13,6%), но несколько чаще — у пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе (20,4% vs 10,3% без неё, *p* <0,001). Дополнительным доказательством безопасности питавастатина также является одобренное регуляторными органами стран, где зарегистрирован препарат, показание к применению питавастатина у детей и подростков с ГЛП [75, 76].

Безопасность питавастатина в отношении мышечной системы

До 60% статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) развивается при применении статинов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [77, 78]. Вероятность появления САМС увеличивается на фоне приёма высоколипофильных статинов в отличие от гидрофильных статинов и статинов с низкой степенью липофильности (питавастатин), менее активно пенетрирующих в скелетные мышцы [79, 80]. Сопутствующий приём ингибиторов CYP450 повышает вероятность появления САМС в 1,42 раза и отказа от приёма статинов из-за мышечной боли в 1,28 раза, а совместное применение препаратов, ингибирующих OATP1B1, или P-гликопротеина — в 1,12 и 1,8 раза соответственно [80]. Как известно, CYP-опосредованный метаболизм не играет роли в элиминации питавастатина, а его транспорт происходит без участия P-гликопротеина и с меньшим влиянием на концентрацию транспортёра OATP1B1. В исследованиях *in vitro* показано, что к миотоксичности любого статина в большей степени приводит не исходная (кислая) форма статина, а его активный метаболит (лактонная форма, отличающаяся более высокой липофильностью) [80]. В отличие от других статинов основной метаболит питавастатина — неактивный лактон — минимально метаболизируется цитохромом CYP2D6 [81, 82]. В исследовании LIVES частота развития САМС при приёме питавастатина в дозе 1–4 мг была низкой — 3,85% и значимо не увеличивалась при совместном приёме сопутствующих препаратов — ингибиторов изоферментов CYP [74]. Так, при одновременном приёме питавастатина и ингибиторов CYP3A4 частота САМС составляла 4,4% (vs 4,1% без них, p=0,78), ингибиторов CYP2C19 — 4,6% (vs 4,1% без них, p=0,56), ингибиторов CYP2C9 — 3,1% (vs 4,1% без них, p=0,44), ингибиторов CYP2D6 — 2,5% (vs 4,1% без них, p=0,16) и ингибиторов CYP1A2 — 3,4% (vs 4,1% без них, p=0,45).

В ретроспективном анализе, включавшем 473 343 пациента, частота рабдомиолиза, требующего госпитализации, варьировала от 0,02 до 0,03% в группах симвастатина, аторвастатина, флувастатина и розувастатина [83]. В клинических наблюдениях с питавастатином сообщалось о двух случаях рабдомиолиза в исследованиях LIVES — 0,01% (из n=19 925) [74] и LIVES Extension — 0,015% (из n=6582) [45], в исследовании REAL-CAD — о трёх случаях: одном в группе питавастатина 1 мг и двух случаях в группе 4 мг (0,02% из n=13 054) [68].

Мышечные симптомы с нормальным или повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в регистрах и наблюдательных исследованиях с известными статинами составляют от 7 до 29%. В долгосрочных исследованиях питавастатина в дозах 1–4 мг в первичной и вторичной профилактике ССЗ (LIVES [74], LIVES Extension [45], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], LAMIS [70]) миалгия выявлялась с частотой 0,29–1,39%, а в исследованиях TOGETHAR [60] и JAPAN-ACS [65] мышечных симптомов зарегистрировано не было. Миопатия средней степени тяжести с повышением КФК ⩾10 раз от верхней границы нормы (ВГН) при применении питавастатина фиксировалась только у 0,3% пациентов; развитие миопатии тяжёлой степени с повышением КФК ⩾50 раз от ВГН — у 0,03% пациентов[1] [74]; в исследовании HIJ-PROPER миопатия с повышением КФК ⩾10 раз от ВГН встречалась у 0,93% пациентов (vs 0,93% в группе комбинированной терапии питавастатина с эзетимибом) [71]. Частота повышения КФК >3 раз от ВГН в долгосрочных исследованиях с питавастатином варьировала от 1,04 до 5,4% [45, 56, 65, 72, 74], а повышения КФК >5 раз от ВГН — в пределах от 0,06 до 0,96% [45, 55, 68, 71].

Таким образом, известные риски НЯ со стороны мышечной ткани (САМС) возможны на фоне приёма всех известных современных статинов. Результаты приведённых и других крупных долгосрочных исследований с оригинальным питавастатином показали намного более низкую частоту развития САМС при его применении в сравнении с другими статинами.

Безопасность питавастатина в отношении печени

Повышение уровня печёночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше 3 ВГН является общеизвестным НЯ статинотерапии и рассматривается как класс-эффект. Сообщается о наличии прямой связи между дозой статина и частотой повышения печёночных трансаминаз: RR для высоких доз статинов по сравнению с низкими составляет 4,48 (95% ДИ: 3,27–6,16; p <0,001) [84].

Повышение активности АЛТ и/или АСТ ⩾3 ВГН в крупных долгосрочных исследованиях питавастатина (LIVES [74], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], PEACE [56], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71], TOGETHAR [60]) встречалось у пациентов в пределах от 0,36 до 2,9%, в исследовании JAPAN-ACS — в 7,5% [65]; нарушения со стороны желчных путей и желудочно-кишечного тракта в разных исследованиях составляли от 0 до 1,28% [68, 71, 72, 74].

Имеются данные об эффективности и безопасности применения оригинального питавастатина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом. У таких больных на терапии питавастатином наблюдалось снижение активности печёночных ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы) и уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS без прогрессирования

[1] Summary of Product Characteristics of Livazo 1mg, 2mg & 4mg film-coated tablets. UK/H/1555/01, 2 & 3/DC. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Date of revision of the text: 17/9/2018. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Available from URLs: http://www.kowapharmaceuticals.eu/assets/dl/Livazo1mg2mg4mgSmPC17-9-18.pdf.

фиброза, воспаления и дистрофии (по данным гистологии) [85, 86].

Таким образом, можно отметить минимальное количество НЯ со стороны печени на терапии оригинальным питавастатином в абсолютных значениях.

Безопасность питавастатина в отношении почек

Согласно современным рекомендациям, пациенты с ХБП III–V стадии имеют высокий или очень высокий риск развития ССЗ, поэтому снижение уровня ХС ЛНП является важной целью терапии при ХБП [5]. Результаты многочисленных исследований показали пользу от приёма статинов с целью снижения риска ССЗ на ранней стадии ХБП, в то время как данные об эффективности статинов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности остаются противоречивыми. По мере снижения СКФ дозы всех статинов рекомендуется корректировать в связи с возможным развитием НЯ, которые нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации статина в плазме крови. Однако приём статинов не является причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. В рутинной практике почечная недостаточность у пациентов, получающих статины, выявляется очень редко, составляя 0,3–0,6 случая на 1 млн назначений [87].

В ретроспективном анализе, включившем 473 343 пациента, частота серьёзных нарушений функции почек на фоне приёма питавастатина составляла 0,08% vs 0,27–0,55% при применении других статинов (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин) [33, 83]. На основании ряда исследований (LIVES, PRINCIPLE-II и других, где отслеживалась динамика почечных параметров) доказано, что питавастатин может даже улучшать функцию почек [88–90]. Так, субанализ исследования LIVES у пациентов с исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 показал увеличение СКФ (от 2,4 мл/мин/1,73 м^2 через 12 недель до 5,6 мл/мин/1,73 м^2 через 104 недели) на терапии питавастатином (>98% принимали дозу 1–2 мг) [88].

В РКИ PRINCIPLE-II у пациентов с ХБП (СКФ ⩽60 мл/мин/1,73 м^2), принимавших питавастатин в дозе 4 мг перед ЧКВ, сохранялась функциональная активность почек [89]. В рамках РКИ REAL-CAD приём питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) за 3,9 года наблюдения у пациентов со стабильной ИБС более эффективно снижал RR сердечно-сосудистых событий на 27% (95% ДИ: 0,58–0,91; *p*=0,006) при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2, чем при сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м^2) [90]. При этом в исследовании REAL-CAD на терапии питавастатином (в дозах 1 и 4 мг) отмечается низкая встречаемость мышечных симптомов при разной степени почечной дисфункции: при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2 и СКФ от ⩾45 до <60 мл/мин/1,73 м^2 — по 1,3%, при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 — 1,8%; повышение КФК ⩾5 ВГН — 0,66, 0,82 и 0,69% соответственно. Два случая рабдомиолиза (0,026%) фиксировались только при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2, но не при сниженной почечной функции (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

Таким образом, оригинальный питавастатин — один из наиболее безопасных статинов для назначения пациентам с нарушенной функцией почек из-за отсутствия негативного влияния на почки вследствие особенностей фармакодинамики (через почки выводится лишь <5% принятого препарата), ренопротективного эффекта и низкого риска лекарственных взаимодействий, что снижает риск развития почечных НЯ.

Питавастатин и риск развития сахарного диабета

Накопленные факты свидетельствуют о целесообразности назначения оригинального питавастатина пациентам с высоким риском развития СД из-за его нейтрального эффекта в отношении развития нарушений углеводного обмена либо даже снижения риска его развития [91–95]. Данные исследований RELIPID [92], CAPITAIN [96], PREVAIL-US [96], PAPAGO-T [97], PREMIUM [98] и других [91, 93, 95, 99], а также проведённых на сегодняшний день метаанализов показали преимущество назначения питавастатина для сохранения нормальных показателей гликемии или возможного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулинорезистентности, в том числе у лиц с преддиабетом и метаболическим синдромом, относительно других статинов.

В РКИ J-PERDICT длительная терапия питавастатином у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (*n*=1240) снижала RR развития СД на 18% (*p*=0,042) [95]. Отсутствие или меньшее влияние питавастатина на риск развития новых случаев СД было показано в ряде исследований (с максимальным сроком наблюдения до 19 лет) и в метаанализах, сравнивающих диабетогенный эффект питавастатина с другими статинами [91, 93, 100–103]. Сетевой метаанализ 27 исследований (*n*=163 039, из них 141 863 без СД) подтвердил нейтральное влияние питавастатина на риск развития СД (RR 0,74; 95% ДИ: 0,31–1,77) в отличие от аторвастатина (RR 1,34; 95% ДИ: 1,14–1,57), розувастатина (RR 1,17; 95% ДИ: 1,02–1,35) и симвастатина (RR 1,13; 95% ДИ: 0,99–1,29) [101]. В другом метаанализе (база данных 10 лечебных учреждений Кореи, 14 605 368 пациентов без СД и с уровнем HbA_{1c} <5,7%, приём статинов более года) терапия питавастатином (2–4 мг) ассоциировалась с меньшим риском развития СД — на 31% (95% ДИ: 0,54–0,88) относительно терапии аторвастатином (10–80 мг), на 26% (95% ДИ: 0,55–0,99) относительно терапии розувастатином (5–20 мг) и даже на 22% (95% ДИ: 0,62–0,98) относительно умеренных доз аторвастатина (10–20 мг) и розувастатина (5–10 мг) [91]. При этом диабетогенный риск (RR 1,08; 95% ДИ: 0,90–1,29) аторвастатина и розувастатина был сопоставимым.

Приём питавастатина в дозе 2–4 мг был связан с низкой заболеваемостью СД у пациентов очень высокого ССР, перенёсших острый ИМ (*n*=2483), по сравнению

с терапией аторвастатином (10–20 мг) и розувастатином (5–10 мг), 3,0% vs 8,4% vs 10,4% соответственно (Log-rank *p*=0,001), при трёхлетнем наблюдении (Корейское многоцентровое проспективное исследование в рамках регистра KAMIR — Korea Acute Myocardial Infarction Registry) [102]. При сравнении с терапией питавастатином риск развития СД при применении аторвастатина увеличивался в 2,6 раза (95% ДИ: 1,163–5,879; *p*=0,0201), а розувастатина — в 3,9 раза (95% ДИ: 1,756–8,689, *p*=0,0008). Вероятность развития СД в течение 4 лет применения питавастатина у пациентов с ИБС, АГ, хронической болезнью лёгких оставалась низкой по сравнению с негативным влиянием на риск развития СД 2 типа розувастатина [103].

Доказательства низкого диабетогенного эффекта питавастатина при длительном применении в максимальной дозе (4 мг/сут) у больных, в том числе с метаболическим синдромом, ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, подтверждены в исследованиях REAL-CAD, LAMIS-II, CAPITAIN, PREVAIL-US, SIPHON и многих других [68, 96, 99, 104, 105]. Механизм протективного влияния питавастатина на углеводный обмен продолжает изучаться. Получены убедительные данные, что питавастатин повышает концентрацию адипонектина, позитивно влияющего на энергетический обмен, подавляющего факторы воспаления в жировой ткани, увеличивающего чувствительность мышц и печени к инсулину и жизнеспособность β-клеток поджелудочной железы; увеличивает содержание ХС ЛВП и апоА1, опосредующих удаление ХС из β-клеток поджелудочной железы и тем самым улучшающих секрецию инсулина [106–109]. Установлено, что высокая концентрация адипонектина связана с низким риском развития СД (данные метаанализа 13 исследований) [110], а низкий уровень апоА1 — с повышенным риском развития новых случаев СД (данные четырёхлетнего исследования) [111].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени доказательства свидетельствуют о нейтральном риске развития СД при применении оригинального питавастатина в дозах 1–4 мг и отсутствии негативного влияния питавастатина на гликемический профиль у пациентов с преддиабетом и подтверждённым СД.

Это даёт основание рекомендовать более широкое применение оригинального питавастатина у больных с метаболическим синдромом, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД для лечения атерогенной ГЛП, профилактики АССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза. При этом не исключается важность регулярного контроля параметров углеводного обмена (глюкозы, HbA_{1c}) у пациентов высокого риска развития СД (с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, ожирением, преддиабетом) и/или у лиц пожилого возраста, особенно получающих высокие дозы любых статинов.

Безопасность питавастатина в отношении психической сферы и когнитивной функции

В исследованиях, где оценивали психологическое здоровье и когнитивные функции при приёме оригинального питавастатина, не получены данные об их нарушениях. Например, в РКИ REAL-CAD психологические нарушения встречались у 0,04% пациентов [68], в исследовании LIVES — у 0,07%, из них депрессия — у 0,01% [74], в исследовании JAPAN-ACS депрессия отмечалась у 0,7% пациентов с ОКС [65]. Нарушения полностью регрессировали после прекращения лечения.

Применение питавастатина в особых группах пациентов

Пациенты с сахарным диабетом

В РКИ у пациентов с СД показано позитивное влияние оригинального питавастатина на весь липидный спектр плазмы крови и показатели оксидативного стресса, уменьшение маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа), а также на регресс атеромы в коронарных, каротидных (исследование JAPAN-ACS, субанализ) и бедренных артериях (исследование X. Zhou и соавт.) [57, 112–117]. Так, через два года терапии питавастатином в дозе 2 мг объём атеросклеротической бляшки в бедренных артериях больных СД 2 типа уменьшился на 17,79%, а в группе аторвастатина — на 14,34% [117].

В РКИ REAL-CAD у пациентов со стабильной ИБС и СД (наблюдение длительностью 3,9 года) терапия питавастатином в дозе 4 мг (vs 1 мг) приводила к дополнительному снижению RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 25% [68].

У пациентов с СД терапия питавастатином (1–4 мг) позитивно влияла на гипергликемию: уровень HbA_{1c} снижался в исследовании LIVES в течение 2 лет (на –0,28%, *p* <0,001), в исследовании LIVES Extension — в течение 5 лет (на –0,4%, *p* <0,001) [45, 118]. Результаты РКИ SCEAD у пациентов с СД 2 типа и ГЛП не только подтверждают отсутствие негативного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена, но и показывают снижение уровня глюкозы плазмы крови (–19,0 мг/дл, *p* <0,001) и HbA_{1c} (–0,75%, *p*=0,01) при сравнении с терапией другими статинами (аторвастатином, розувастатином) [119]. Доказательства преимущества питавастатина в сохранении нормальных показателей углеводного обмена у пациентов с СД, в том числе находящихся на гипогликемической терапии, получены и в других исследованиях [29, 112, 120].

Таким образом, показана эффективность назначения оригинального питавастатина пациентам с СД на длительный срок с целью коррекции атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ, а также его безопасность в отношении показателей углеводного обмена в долгосрочной перспективе.

DOI: https://doi.org/10.17816/CS676903

ВИЧ-инфицированные пациенты

Применять статины у лиц с вирусом иммунного дефицита человека (ВИЧ) следует с осторожностью из-за риска лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами. В отличие от других статинов питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и не требует коррекции дозы. Питавастатин — один из немногих статинов с изученной эффективностью и переносимостью у пациентов с ВИЧ в крупных РКИ. INTREPID (*n*=252, наблюдение длительностью 52 недели) — РКИ, показавшее эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг в коррекции атерогенной ГЛП у пациентов с контролируемым ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии: выраженное снижение (vs правастатин в дозе 40 мг) уровня ХС ЛНП на 29,7% (vs 20,5%), ХС не-ЛВП на 26,1% (vs 19%) и апоВ на 25,4% (vs 19,4%) [121]. В этом же исследовании показана безопасность питавастатина с низкой частотой развития НЯ (у 13% пациентов vs 10% в группе правастатина) и мышечных симптомов (у 4,8% vs 7,1%) с редкой отменой препарата (у 5% vs 4%) и нейтральным влиянием на параметры метаболизма глюкозы. Повышенная вирусная нагрузка встречалась в группе питавастатина у 1,6% пациентов (vs 2,4% в группе правастатина), а вирусологическая недостаточность — у 3% (vs 5%).

Другое крупномасштабное РКИ, REPRIEVE, показало высокую эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs плацебо) в первичной профилактике АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов (*n*=7769, средний возраст — 50 лет) с низким/умеренным ССР (≤15% согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association; средний ССР 4,5%) на стабильной антиретровирусной терапии: через 5,1 года терапии развитие комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, ишемии нижних конечностей, реваскуляризации миокарда или смерти по неустановленной причине) было ниже на 35% (95% ДИ: 0,48–0,90; *p*=0,002), вторичной конечной точки (ПКТ + смерть от всех причин) — на 21% (95% ДИ: 0,65–0,96), ишемии миокарда или ИМ — на 44% (95% ДИ: 0,34–0,90) [122, 123]. Заметный эффект питавастатина в снижении RR развития ПКТ наблюдался у некурящих (–48%), при отсутствии АГ (–53%) и на фоне длительного (≥10 лет) приёма антиретровирусной терапии (-41%). У ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на терапии питавастатином, редко развивались мышечные симптомы: миалгия и мышечная слабость — у 2,3% (vs 1,4% на плацебо), миопатия с повышением КФК >10 раз от ВГН — у 0,08% (vs 0,03%) и рабдомиолиз — у 3 пациентов (0,08%) против 4 (0,10%) в группе плацебо. Мышечные симптомы явились причиной отмены питавастатина только у 1,1% (vs 0,5% в группе плацебо). В целом нефатальные серьёзные НЯ на терапии питавастатином фиксировались у 17,9% (vs 17,9% на плацебо), повышение АЛТ >5 раз от ВГН — у 0,28% (vs 0,21%) и СД — у 5,3% (vs 4,9%).

Анализ данных коронарной компьютерной томографической ангиографии в рамках РКИ REPRIEVE (Mechanistic Substudy) у 611 пациентов (из 804 включённых) через два года терапии питавастатином показал уменьшение объёма некальцифицированных бляшек на –4,3 мм^3 (–7%; *p*=0,04), снижение риска прогрессирования некальцифицированных бляшек на 33% (*p*=0,003), а в группе пациентов с исходной коронарной атеромой — на –8,8 мм^3 (12%) и –27% соответственно [124]. Важно отметить, что терапия питавастатином приводила не только к снижению уровня ХС ЛНП (28,6%), ХС не-ЛВП (на 35%), но и к уменьшению количества окисленных ЛНП (на 29%) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы (7%).

Таким образом, оригинальный питавастатин следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе находящихся на ретровирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позитивное влияние оригинального питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг на все параметры липидного спектра плазмы крови с уникальным эффектом в виде повышения низкого уровня ХС ЛВП, доказанная антиатеросклеротическая активность и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике АССЗ, широкий спектр положительных плейотропных эффектов, усиливающих антиатерогенное действие, низкий риск лекарственных взаимодействий, высокая безопасность и хорошая переносимость дают основание рассматривать его как препарат выбора для широкого круга пациентов:

- с атерогенной ГЛП и любым ССР;
- с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ при ОКС, ИМ, ИБС, после ЧКВ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, при атеросклерозе коронарных, сонных и бедренных артерий,
  в том числе у лиц:
  - нуждающихся в сопутствующей терапии и принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему Р450 3А4 (CYP3A4);
  - коморбидных;
  - пожилого возраста, хрупких;
  - с высоким риском развития СД (нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, ожирением) и диагностированным СД;
  - с ХБП и/или альбуминурией (включая умеренную почечную недостаточность);
  - с неалкогольной жировой болезнью печени и другими хроническими заболеваниями печени (в стадии их компенсации);
  - с низким уровнем ХС ЛВП;
  - с гипертриглицеридемией;
  - с повышенным риском развития НЯ при применении статинов или НЯ на терапии статинами в анамнезе;
  - ВИЧ-инфицированных.

Разработка наиболее оптимальных и рациональных подходов к назначению статинов имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ в РФ. Своевременное и правильное применение в рутинной клинической практике хорошо изученных, эффективных и безопасных статинов, таких как оригинальный питавастатин (препарат Ливазо; Recordati Irland Ltd, Ирландия), позволит значительно снизить распространённость ССЗ и смертность, увеличить продолжительность и качество жизни россиян, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и финансовые затраты государства на оказание медицинской помощи, уход и реабилитацию пациентов с ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Настоящая статья ранее опубликована как: Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 11. С. 6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148 EDN: PSIJPF

Публикация статьи осуществлена с согласия авторского коллектива, редакционной коллегии журнала «Российский кардиологический журнал» и не противоречит лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.

Вклад авторов: Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

This article was previously published in: Bubnova MG, Galyavich AS, Ezhov MV, Aronov DM, Vinogradova NN, Galstyan GR, Gurevich VS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Matyushin GV, Sergienko IV, Filippov AE, Khalimov YuSh. The place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN: PSIJPF

The article was published with the consent of the author's team and the editorial board of the Russian Journal of Cardiology and does not contradict the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Authors' contribution: All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791 EDN: DGYJLA

2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962

3. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(5):5006. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006 EDN: HBBGKQ

4. Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(1):5724. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5724 EDN: ADVLHL

5. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 EDN: YVZOWJ

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab4847-9

8. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18–28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007

9. Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of statins in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality in the population with mean cholesterol in the near-optimal to borderline high range: a systematic review and meta-analysis. *Adv Prev Med.* 2020;2020:6617905. doi: 10.1155/2020/6617905

10. Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:713007. doi: 10.3389/fphar.2021.713007

11. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci.* 2023;19(3):559–64. doi: 10.5114/aoms/166256

12. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: the year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci.* 2023;19(6):1602–15. doi: 10.5114/aoms/174743

13. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):330–41. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.529

14. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(6):e008552. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552

15. Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM. Statins adherence and associated muscle symptoms in older coronary heart disease patients. *Aging Pathobiology and Therapeutics.* 2023;5(4):140–6. doi: 10.31491/APT.2023.12.125

16. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology.* 2012;7(3 Suppl.1):3–9. doi: 10.2217/clp.12.21
17. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2016;134(21):e468–e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456
18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002
19. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of Pitavastatin by formulation and ethnic group. *Clin Drug Investig.* 2011;31(10):735–43. doi: 10.2165/11592480-000000000-00000
20. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol.* 2012;7(supp1):25–31. doi: 10.2217/CLP.12.24
21. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J.* 2014;78(3):679–84. doi: 10.1253/circj.cj-13-1216
22. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of Steady-State Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Pitavastatin in Healthy Adult Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(2):158–64. doi: 10.1097/QAI.0b013e318251addb
23. Duggan ST. Pitavastatin A Review of its Use in the Management of Hypercholesterolaemia or Mixed Dyslipidaemia. *Drugs.* 2012;72(4):565–84. doi: 10.2165/11207180-000000000-00000
24. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S, et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(3):138–44. doi: 10.5551/jat1994.7.138
25. Gotto AM, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia Expert Rev. *Cardiovasc. Ther.* 2010;8(8):1079–90. doi: 10.1586/erc.10.82
26. Ose L, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2755–64. doi: 10/1185/03007990903290886
27. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011;28(9):811–23. doi: 10.1007/s12325-011-0056-7
28. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, et al. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol.* 2009;4(3):291–302. doi: 10.2217/clp.09.20
29. Gumprecht J, Gosho M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1047–55. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01477.x
30. Saito Y. Treatment Options for Hypercholesterolemia and Combined Dyslipidemia: Focus on Pitavastatin Clinical Medicine Insights. *Therapeutics.* 2011;3(3):517–25. doi: 10.4137/CMT.S6565
31. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL). The PATROL Trial. *Circ J.* 2011;75(6):1493–505. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1281
32. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: Collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis.* 2008;201(2):345–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.008
33. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1
34. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(4):251–5. doi: 10.1055/s-0031-1299888
35. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem & Biophys Res Comm.* 2004;324(2):835–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.122
36. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. High-density lipoprotein cholesterol andapolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol.* 2010;141(3):320–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.130
37. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):654–61. doi: 10.5551/jat.1719
38. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol andadiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. *J Cardiol.* 2013;62(2):87–94. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.03.008
39. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436–51. doi: 10.5551/jat.5405
40. Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation mechanism of ABCA1 expression by statins in hepatocytes. *Eur J Pharmacol.* 2011;662(1–3):9–14. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.04.043
41. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(9):708–16. doi: 10.5551/jat.17210
42. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297(5):499–508. doi: 10.1001/jama.297.5.499
43. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets.* 2012;12(1):28–34. doi: 10.2174/1871529128023156
44. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(2):127–35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
45. Teramoto T, Urashima M, Sfornano H, et al.; LIVES Study Extension Group. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During Pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese Patients with Hypercholesterolernia — LiVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension). *Jpn Pharmacol Ther.* 2011;39(9):789–803.
46. Miayauchi K, Daida H, Morimoto D, Hiro H, and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plague regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy — the extended JAPAN-ACS study. *Circ J.* 2012;76(4):825–32. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0135
47. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(1):103–13. doi: 10.1080/14656566.2018.1544243
48. Kronenberg F, Mora S. Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925–46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
49. De Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):779–92. doi: 10.1093/eurjpc/zwab171
50. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2275–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310
51. Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacological Research.* 2021;163:105275. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105275
52. Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in russia. Russian programme "LEADER". *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;3(40):5–14. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001
53. Tsujita K, Yokote K, Ako J, et al. on behalf of the K-924 Clinical Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(11):1580–600. doi: 10.5551/jat.64006
54. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, et al. Pitavastatin: Coronary Atherosclerotic Plaques Changes and Cardiovascular Prevention.

High Blood Pressure Cardiovascular Prevention. 2022;29(2):137–44. doi: 10.1007/s40292-021-00496-0

55. Moroi M, Nagayama D, Hara F, et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *International J Cardiol.* 2020;305:139–46. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.006

56. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H, et al. (for the PEACE Investigators). Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) study. *Eur J Prevent Cardiol.* 2012;20(6):1069–79. doi: 10.1177/2047487312451539

57. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(11):1158–71. doi: 10.5551/jat.29520

58. Takayama K, Taki W, Toma N, et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study — EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1436–43. doi: 10.1007/s00270-013-0813-x

59. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(4):365–71. doi: 10.1097/FJC.0b013e318165dcad

60. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angioscopy and intravascular ultrasound — the TOGETHAR trial. *Circ J.* 2010;74(9):1922–8. doi: 10.1253/circj.cj-10-0038

61. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. *Heart Vessels.* 2015;30(1):36–44. doi: 10.1007/s00380-013-0453-8

62. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter–IVUS. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5(2):169–77. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.012

63. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2016;8(7):1634–43. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1379

64. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. The ESCORT study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):829–38. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011

65. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):293–302. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.033

66. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J.* 2007;71(11):1678–84. doi: 10.1253/circj.71.1678

67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque — comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73(8):1466–72. doi: 10.1253/circj.CJ-08-1051

68. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation.* 2018;137(19):1997–2009. doi: 10.1161/circulationaha.117.032615

69. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J.* 2011;75(8):1951–9. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1163

70. Suh SY, Rha S-W, Ahn TH, et al. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1530–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.009

71. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2264–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehx162

72. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. on behalf of the PEARL Study Investigators. Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J.* 2013;77(4):917–25. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1062

73. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. *Scientific Reports.* 2021;11(1):7480. doi: 10.1038/s41598-021-87098-x

74. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO tablet) — LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2008;36:709–31.

75. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):48–55. doi: 10.5551/jat.28753

76. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(5):422–9. doi: 10.5551/jat.42242

77. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043

78. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl.):S58–S71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004

79. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807

80. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: A subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):69–76. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.006

81. Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication. *Clin Ther.* 2011;33(8):1023–42. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.07.011

82. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Current Medical Research & Opinion.* 2011;27(8):1551–62. doi: 10.1185/03007995.2011.589433

83. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C–68C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.011

84. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2006;28(1):26–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.01.005

85. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res.* 2011;41:1057–65. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x

86. Han KH, Rha SW, Kang HJ, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):340–51. doi: 10.1016/j.jacl.2012.01.009

87. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):32C–43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008

88. Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease-subanalysis of the LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(6):601–9. doi: 10.551/jat.3764
89. Kang WC, Kim M, Park SM, et al. Preventive Effect of Pretreatment with Pitavastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Renal Dysfunction Undergoing Coronary Procedure: PRINCIPLE-II Randomized Clinical Trial. *J Clin Med.* 2020;9(11):3689. doi: 10.3390/jcm9113689
90. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, et al. A trial of pitavastatin versus rosuvastatin for dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1235–47. doi: 10.5551/jat.29264
91. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):82. doi: 10.1186/s12933-022-01524-6
92. Trias F, Pinto X, Corbella E, et al. Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. The PRELIPID study. *Med Clin (Barc).* 2022;158(11):531–9. doi: 10.1016/j.medcli.2021.06.018
93. Yoon D, Sheen SS, Lee S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine.* 2016;95(46):e5429. doi: 10.1097/MD.0000000000005429
94. Na E, Cho S, Kim DJ, et al. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):1–11. doi: 10.1186/s12933-020-01037-0
95. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int.* 2011;2:134–40. doi: 10.1007/s13340-011-0032-0
96. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):775–84. doi: 10.1185/03007995.2013.874989
97. Liu P-Y, Lin L-Y, Lin H-J, et al. Pitavastatin and Atorvastatin Double-Blind Randomized ComPArative Study among HiGh-Risk Patients, Including ThOse with Type 2 Diabetes Mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PLOS ONE.* 2013;8(10):e76298. doi: 10.1371/journal.pone.0076298
98. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study. *J Cardiol.* 2012;60(5):389–94. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.07.012
99. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Efficacy and safety of pitavastatins in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):656–67. doi: 10.3904/kjim.2016.016
100. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241(12):409–18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
101. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2016;25(10):1131–49. doi: 10.1002/pds.4020
102. Choi JY, Choi CU, Hwang S-Y, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):922–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2018/06.017
103. Liu W-T, Lin C, Tsai M-C, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicines.* 2020;8(11):499. doi: 10.3390/biomedicines8110499
104. Wang Y, Fu X, Gu X, et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017;7(4):89–96.
105. Lee H-Y, Han K-H, Chung W-B, et al. Safety and Efficacy of Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and hyperlipidemia: randomized, open-labeled, multicentered, Phase IV Study. *Clinical Therapeutics.* 2020;42(10):2036–48. doi: 10/1016/j.clinthera.2020.07.013
106. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus:an experimental study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6211–23. doi: 10.2147/DDDT.S87979
107. Chrusciel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis.* 2016;253:194–208. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897
108. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(2):99–110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194
109. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(4):237–45. doi: 10.1038/nrendo.2011.235
110. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302(2):179–88. doi: 10.1001/jama.2009.976
111. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clinic Lipidol.* 2017;11(2):362–8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.009
112. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(5):269–75. doi: 10.5551/jat.e562
113. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):546–52. doi: 10.5551/jat.992
114. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and eff ects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther.* 2008;30(6):1089–101. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.017
115. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res.* 2008;122(1):39–45. doi: 10.1016/j.thromres.2007.08.013
116. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. More Intensive Effect of Intensive Lipid Lowering is associated with Regression of Coronary Atherosclerosis in diabetec Patients With Acute Coronary Syndrome. Sub-Analysis of JAPAN-ACS Study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(10):1096–107. doi: 10.5551/jat.5660
117. Zhou X, Wu L, Chen Y, et al. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: Comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. *J Diabetes Investig.* 2021;12(7):1278–86. doi: 10.1111/jdi.13472
118. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolernia: LIVES study and subanalysis. *Expect Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(5):555–62. doi: 10.1586/ERS.11.47
119. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, et al. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. *Yonsei Med J.* 2023;64(3):175–80. doi: 10.3349/ymj.2022.0287
120. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig.* 2016;7:769–76. doi: 10.1111/jdi.12483
121. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised,double-blind, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017;4(7):e284–e294. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30075-9
122. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687–99. doi: 10.1056/NEJMoa2304146
123. Vergallo R, Patrono C. Cardiovascular disease prevention in people living with HIV: from REPRIEVE to a statin of grace. *Eur Heart J.* 2023;44(41):4308–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehad594
124. Hoffmann U, Lu MT, Olalere D, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. *Am Heart J.* 2019;212:1–12. doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.011

ОБ АВТОРАХ

*** Бубнова Марина Геннадьевна,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Галявич Альберт Сарварович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

Аронов Давид Меерович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Виноградова Наталья Николаевна, канд. мед. наук

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6581-4521;
eLibrary SPIN: 9815-7509;
e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Гуревич Виктор Савельевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1480-0458;
eLibrary SPIN: 8961-9362;
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7003-5186;
eLibrary SPIN: 1044-0503;
e-mail: nakoziolova@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8600-0199;
eLibrary SPIN: 5277-2982;
e-mail: kosmachova_h@mail.ru

Матюшин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0150-6092;
e-mail: fdiag@rambler.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: JAD_cardio@mail.ru

Филиппов Александр Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7755-7275;
eLibrary SPIN: 7315-6746;
e-mail: yushkha@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Marina G. Bubnova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 10 Petroverigsky lane, bldg 3, Moscow, Russia, 101990;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Albert S. Galyavich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Marat V. Ezhov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

David M. Aronov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Natalia N. Vinogradova, MD, Cand. Sci. (Medicine)

Gagik R. Galstyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6581-4521;
eLibrary SPIN: 9815-7509;
e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Viktor S. Gurevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Yuri A. Karpov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1480-0458;
eLibrary SPIN: 8961-9362;
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Natalia A. Koziolova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-7003-5186;
eLibrary SPIN: 1044-0503;
e-mail: nakoziolova@mail.ru

Elena D. Kosmacheva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8600-0199;
eLibrary SPIN: 5277-2982;
e-mail: kosmachova_h@mail.ru

Gennady V. Matyushin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-0150-6092;
e-mail: fdiag@rambler.ru

Igor V. Sergienko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: JAD_cardio@mail.ru

Alexander E. Philippov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

Iurii Sh. Khalimov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7755-7275;
eLibrary SPIN: 7315-6746;
e-mail: yushkha@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS631331 EDN: HBHXTS

Оценка взаимосвязи между содержанием витамина D и липидным профилем при заболеваниях щитовидной железы: сравнительный анализ данных пациентов с гипотиреозом, гипертиреозом и здоровых добровольцев

Awat Hamad Awla[1], Badinan Jalal Hamadamin[1], Sleman Yousif Omar[1], Wafa Ahmed Hamadameen[2]

[1] Университет Рапарин, Сулеймания, Курдистан, Ирак;
[2] Смарт Хелз Тауэр, Сулеймания, Курдистан, Ирак

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Заболевания щитовидной железы, включая гипертиреоз и гипотиреоз, широко распространены во всем мире и наблюдаются у миллионов людей. Гормоны щитовидной железы и витамин D участвуют в регуляции обмена липидов, поддерживают функционирование клеток за счет воздействия на рецепторы стероидов и могут влиять на эффекты друг друга через схожие механизмы работы генов.

Цель исследования — сравненить показатели липидограммы и содержание витамина D у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное одномоментное описательное исследование включало 225 участников: 76 пациентов с гипертиреозом, 75 пациентов с гипотиреозом и 74 здоровых добровольца. В образцах сыворотки крови определяли концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4), показатели липидограммы и содержание 25-гидроксивитамина D.

Результаты. По сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с гипертиреозом у участников с гипотиреозом отмечалось статистически значимое повышение ИМТ (24,16±3,62 кг/м^2; p <0,001), а также средних концентраций ТТГ (26,29±14,89 мМЕ/л; p <0,001), общего холестерина (ОХС; 220,23±26,41 мг/дл; p <0,001), триглицеридов (ТГ; 134,53±21,37 мг/дл; p <0,001), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; 144,6±25,53 мг/дл; p <0,001), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП; 26,90±4,27 мг/дл; p <0,001) и холестерина, не относящегося к фракции ЛПВП (ХС-не-ЛПВП; 157,50±29,63 мг/дл; p=0,032). Кроме того, у пациентов с гипотиреозом средние концентрации свободного Т3 (0,535±0,71 нг/мл; p <0,001) и свободного Т4 (10,95±6,41 пмоль/л; p <0,001) были статистически значимо ниже. Содержание витамина D в сыворотке крови участников с гипотиреозом (25,30±13,69 нг/мл; p=0,035) было ниже, чем у здоровых добровольцев (29,43±16,37 нг/мл), но выше, чем у пациентов с гипертиреозом (23,02±15,55 нг/мл). У большинства (60%) участников с гипотиреозом отмечался дефицит витамина D (<20 нг/мл; p <0,001). Концентрация ТТГ характеризовалась статистически значимой положительной корреляцией с показателями липидограммы (p <0,05), за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), в отношении которого наблюдалась обратная корреляция. Кроме того, во всех группах была выявлена статистически значимая положительная корреляция между содержанием витамина D и концентрацией ХС-ЛПВП (p <0,05).

Заключение. Авторы исследования пришли к заключению, что заболевания щитовидной железы тесно связаны с такими факторами, как содержание витамина D и метаболизм липидов. Существует подтвержденная взаимосвязь между концентрацией витамина D, липидным профилем и дисфункцией щитовидной железы.

Ключевые слова: витамин D; липидный профиль; гипертиреоз; гипотиреоз.

Как цитировать:
Awla A.H., Hamadamin B.J., Omar S.Y., Hamadameen W.A. Оценка взаимосвязи между содержанием витамина D и липидным профилем при заболеваниях щитовидной железы: сравнительный анализ данных пациентов с гипотиреозом, гипертиреозом и здоровых добровольцев // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 21–33. DOI: 10.17816/CS631331 EDN: HBHXTS

Рукопись получена: 27.04.2024 **Рукопись одобрена:** 03.02.2025 **Опубликована online:** 07.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS631331 EDN: HBHXTS

Exploring the Link Between Vitamin D and Lipid Profile in Thyroid Disorders: A Comparative Analysis of Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and Healthy Control Group

Awat Hamad Awla[1], Badinan Jalal Hamadamin[1], Sleman Yousif Omar[1], Wafa Ahmed Hamadameen[2]

[1] University of Raparin, Sulaymaniyah, Kurdistan region, Iraq;
[2] Smart Health Tower, Sulaimani, Kurdistan, Iraq

ABSTRACT

BACKGROUND: Thyroid disorders, including hyperthyroidism and hypothyroidism, are prevalent worldwide, affecting millions. Both thyroid hormone and vitamin D status regulate lipid metabolism, maintain cellular function via steroid receptors, and may influence each other's actions through similar gene response areas.

AIM: This study aims to compare the lipid profile and vitamin D status levels in patients with thyroid disorders to those of healthy controls.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional, descriptive study included 225 individuals: 76 with hyperthyroidism, 75 with hypothyroidism, and 74 healthy controls. Blood serum samples were analyzed for concentrations of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), Free Triiodothyronine (FT3), Free Thyroxine (FT4), lipid profile, and 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D.

RESULTS: Hypothyroidism patients exhibited significantly higher mean values of TSH (26.29±14.89 mU/L; p <0.001), BMI (24.16±3.62 kg/m^2; p <0.001), total cholesterol (TC) (220.23±26.41 mg/dL; p <0.001), triglycerides (TG) (134.53±21.37 mg/dL; p <0.001), low-density lipoproteins (LDL) (144.6±25.53 mg/dL; p <0.001), very-low-density lipoproteins (VLDL) (26.90±4.27 mg/dL; p <0.001), and non-HDL cholesterol (157.50±29.63 mg/dL; p=0.032) compared to controls and hyperthyroidism patients. They also exhibited significantly lower mean levels of FT3 (0.535±0.71 ng/mL; p <0.001) and FT4 (10.95±6.41 pmol/L; p <0.001). Vitamin D levels were lower in hypothyroidism patients (25.30±13.69 ng/mL; p=0.035) compared to healthy controls (29.43±16.37 ng/mL) but higher than hyperthyroidism patients (23.02±15.55 ng/mL). A majority (60%) of hypothyroidism patients were vitamin D deficient (<20 ng/mL; p <0.001).TSH showed a significant positive correlation with lipid parameters (p <0.05) except for High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C), which was inversely correlated. Vitamin D levels demonstrated a significant positive correlation with HDL-C across all groups (p <0.05).

CONCLUSIONS: The study concludes that thyroid disorders are closely associated with vitamin D levels and lipid metabolism. There is a confirmed link between vitamin D, lipid profile, and cardiovascular risks in patients with thyroid disorders.

Keywords: vitamin D; lipid profile; hyperthyroidism; hypothyroidism.

To cite this article:
Awla AH, Hamadamin BJ, Omar SY, Hamadameen WA. Exploring the Link Between Vitamin Dand Lipid Profile in Thyroid Disorders: A Comparative Analysis of Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and Healthy Control Group. *CardioSomatics.* 2025;16(1):21–33. DOI: 10.17816/CS631331 EDN: HBHXTS

Submitted: 27.04.2024 **Accepted:** 03.02.2025 **Published online:** 07.03.2025

ECO•VECTOR
Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Болезни щитовидной железы остаются наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы во всем мире [1]. Показатели заболеваемости и распространенности этих расстройств со временем увеличиваются. В общей популяции гипотиреоз наблюдается приблизительно у 4–10% лиц, однако частота развития субклинической формы еще выше и может достигать 20% в некоторых демографических группах, особенно среди пожилых людей. Гипертиреоз диагностируют реже. Его распространенность составляет около 0,8–2%, причем заболеваемость выше у женщин. Недостаточное поступление в организм йода считается важным аспектом дисфункции щитовидной железы и отмечается приблизительно у 30% населения планеты [2, 3]. Этот фактор особенно важен в тех регионах, где мероприятия по использованию населением йодированной соли осуществляются неэффективно. В основе указанных заболеваний лежит избыточная или недостаточная выработка гормонов щитовидной железы, которые играют важную роль в регулировании обмена веществ, утилизации энергии и поддержании гомеостаза [4]. Нарушения синтеза гормонов щитовидной железы, а именно гипертиреоз (т. е. избыточная активность щитовидной железы) и гипотиреоз (недостаточная активность щитовидной железы), могут влиять на метаболические процессы, использование энергии и равновесие внутренней среды организма. Гипертиреоз сопровождается повышением активности метаболизма. Это приводит к увеличению энергозатрат в состоянии покоя, уменьшению массы тела, усиленному расщеплению жиров и более интенсивной выработке глюкозы. Напротив, гипотиреоз характеризуется уменьшением энергозатрат в состоянии покоя и замедлением других обменных процессов вследствие низкой скорости метаболизма [5].

Кроме того, при заболеваниях щитовидной железы часто нарушается липидный обмен. Важную роль в этом процессе играет дислипидемия, то есть изменение физиологического соотношения различных фракций липидов в крови [6].

Результаты недавних исследований указывают на то, что при развитии заболеваний щитовидной железы наблюдаются разнообразные взаимодействия множества физиологических факторов, к которым относятся обмен липидов, гормональная регуляция, иммунный ответ и метаболизм микронутриентов [7]. В частности, особая роль среди микронутриентов принадлежит витамину D, который вызывает особый интерес научного сообщества. Хорошо известно, что витамин D участвует в поддержании гомеостаза кальция и здоровья костной ткани. Он обладает плейотропными эффектами, к числу которых относятся иммуномодуляция, дифференцировка клеток и благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [8]. Необходимо отметить, что рецепторы витамина D экспрессируются в клетках щитовидной железы. Следовательно, он может участвовать в регуляции ее функции [9].

Несмотря на важное значение витамина D, дефицит этого микронутриента наблюдается более чем у 10 миллионов человек во всем мире, преимущественно в регионах с ограниченной инсоляцией [10]. Кроме того, у лиц с заболеваниями щитовидной железы дефицит витамина D встречается чаще вследствие нарушений ее функции и метаболизма [11].

В то же время наличие дислипидемии, характерной для заболеваний щитовидной железы, приводит к изменениям показателей липидного обмена. У лиц с гипотиреозом содержание общего холестерина и триглицеридов (ТГ) часто повышено, тогда как у пациентов с гипертиреозом эти показатели снижены [12, 13]. Кроме того, в ряде исследований были выявлены изменения концентраций липидов при субклиническом гипертиреозе. Это свидетельствует о том, что гормоны щитовидной железы и тиреотропный гормон (ТТГ) оказывают разное влияние на обмен липидов [14, 15]. Указанные нарушения липидного профиля считаются одной из причин повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с дисфункцией щитовидной железы [16]. Несмотря на то, что результаты многочисленных исследований подтвердили связь между дефицитом витамина D и нарушениями липидного профиля в разных популяциях, механизм, лежащий в основе этой связи, остается неясным, особенно в контексте патогенеза заболеваний щитовидной железы. В упомянутых исследованиях были получены противоречивые результаты [17–19]. Таким образом, для оценки роли витамина D в регуляции обмена липидов у лиц с заболеваниями щитовидной железы необходимы дальнейшие всесторонние исследования.

ЦЕЛЬ

При проведении настоящего исследования авторы сравнивали липидный профиль и концентрацию витамина D у лиц с заболеваниями щитовидной железы (включая гипотиреоз и гипертиреоз) и у здоровых людей. Цель исследования состояла в определении возможных взаимосвязей между функцией щитовидной железы, обменом липидов и содержанием витамина D, а также в оценке влияния этих показателей на патофизиологию метаболических нарушений, обусловленных щитовидной железой. Кроме того, в ходе исследования анализировали влияние дисфункции щитовидной железы на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и изучали потенциальные методы лечения, позволяющие контролировать эти факторы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Это исследование случай — контроль было выполнено в лечебном учреждении «Смарт Хелс Тауэр» (Smart Health Tower) в г. Сулеймания, Ирак.

Участники исследования

В поликлинике «Смарт Хелс Тауэр» провели рандомизированный набор 225 пациентов обоих полов в возрасте 20–75 лет. Исследуемая популяция включала 76 пациентов с гипертиреозом, 75 пациентов с гипотиреозом и 74 здоровых добровольца в контрольной группе. Средний возраст составлял 39,4±11,5 года в группе участников с гипертиреозом, 38,94±10,57 года в контрольной группе здоровых добровольцев и 41,09±12,03 года в группе участников с гипотиреозом. Распределение пациентов по полу было следующим: 49 (64,5%) мужчин и 27 (35,5%) женщин в группе с гипертиреозом, 34 (45,9%) мужчины и 40 (54,1%) женщин в контрольной группе и 28 (37,3%) мужчин и 47 (62,7%) женщин в группе с гипотиреозом.

Критерии отбора

После подробного объяснения целей и процедур исследования все участники предоставили письменное информированное согласие.

Критерии включения: лица в возрасте от 20 до 75 лет любого пола с гипертиреозом или гипотиреозом, диагностированным в соответствии с утвержденными диагностическими критериями, а также здоровые добровольцы соответствующего возраста для включения в контрольную группу.

Критерии исключения: пациентов исключали из исследования при наличии системных заболеваний или получении лекарственной терапии, которая могла повлиять на результаты оценки функции щитовидной железы. В частности, учитывали состояния, которые могут привести к некорректному выявлению повышенной концентрации ТТГ в крови, включая беременность, грудное вскармливание, острые инфекции, воспалительные заболевания, сахарный диабет, заболевания печени или почек, злокачественные новообразования, коронарную болезнь сердца и дислипидемию у лиц, получающих терапию.

Условия проведения и продолжительность исследования

Это исследование было выполнено в период с июля по декабрь 2023 г. в лечебном учреждении «Смарт Хелс Тауэр» в г. Сулеймания. Получено одобрение этического комитета Университета Рапарина.

Этическая экспертиза

Запрос на проведение исследования был официально одобрен этическим комитетом факультета естественных наук Университета Рапарина, что отражено в протоколе № 30-01-0211 от января 2024 г. Перед сбором образцов все участники предоставили письменное информированное согласие. Все процедуры соответствовали законодательным актам Ирака и протоколам проведения биомедицинских исследований, а также этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации 1975 г.

Измерение биохимических показателей

Образцы венозной крови для проведения биохимического анализа были получены при строгом соблюдении правил асептики у всех участников исследования после ночного воздержания от приема пищи в течение как минимум 10–12 часов. Кровь быстро собирали в вакуумные пробирки с разделительным гелем. После свертывания сыворотку отделяли от цельной крови путем центрифугирования при скорости 6000 об/мин в течение 15 минут на настольной центрифуге ROTOFIX 32 A («Хеттих Лэб Текнолоджи» (Hettich Lab Technology), Германия). Полученную сыворотку немедленно использовали для измерения концентраций ТТГ, свободного Т3, свободного Т4, витамина D, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП. Измерения проводили в соответствии со стандартными техническими рекомендациями для автоматизированных иммуноферментных анализаторов Cobas e 411 («Рош Дайэгностикс» (Roche Diagnostics), Мангейм, Германия), принцип работы которых основан на патентованной технологии электрохемилюминесценции с использованием соединения рутения в измерительной ячейке. Однако концентрации ЛПОНП и холестерина не-ЛПВП рассчитывали на основе индивидуальных показателей липидограммы по следующим формулам: ЛПОНП=TG/5; ХС-не-ЛПВП=общий холестерин минус ЛПВП [20].

Измерение антропометрических показателей

При измерении роста и массы тела использовали стандартизированное оборудование. Массу тела участников, одетых в легкую одежду, измеряли с помощью калиброванных электронных весов. Рост участников (без обуви) определяли с помощью портативного ростомера и регистрировали с точностью до одного сантиметра. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали путем деления массы тела (в килограммах) на квадрат роста (в квадратных метрах).

Диапазон референсных значений

Далее приведены диапазоны нормальных значений с учетом данных, указанных в аналитических тест-системах.

Показатели функции щитовидной железы: ТТГ — 0,4–4 мкМЕ/мл; свободный Т3 — 2,23–6,43 пмоль/л, свободный Т4 — 10–23,81 пмоль/л.

Гипотиреоз диагностируют при высокой концентрации ТТГ (более 4,5 мкМЕ/мл) и сниженной концентрации свободных тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). Клинические проявления часто включают утомляемость, увеличение массы тела и повышенную чувствительность к холоду. Гипертиреоз характеризуется снижением концентрации ТТГ (менее 0,4 мкМЕ/мл) и повышением концентрации свободных гормонов (Т3 и Т4), что сопровождается такими симптомами, как снижение массы тела, тахикардия и повышенная чувствительность к теплу.

Показатели липидограммы: общий холестерин — 150–250 мг/дл, триглицериды: 100–150 мг/дл, холестерин ЛПВП: ≥40 мг/дл, холестерин ЛПНП: 60–130 мг/дл, ЛПОНП: 5–40 мг/дл.

Концентрация витамина D считается оптимальной при значениях ≥30 нг/мл, недостаточной — при значениях от 20 до <30 нг/мл и соответствующей дефициту — при значениях <20 нг/мл. Эти референсные диапазоны отражают нормальные значение соответствующих показателей и используются для выявления и диагностики заболеваний щитовидной железы и дислипидемий в клинических условиях.

Статистический анализ

При выполнении статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS версии 23 («АйБиЭм Корпорейшн» (IBM Corporation), Армонк, штат Нью-Йорк, США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение непрерывных переменных между группами пациентов с гипотиреозом или гипертиреозом и контрольной группой проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа. Результаты представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение (среднее±SD) для непрерывных переменных и в виде *n* (%) для категориальных переменных. При сравнении категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат. Для анализа корреляций между переменными применяли коэффициент корреляции Пирсона при уровне значимости p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

На рис. 1 представлено распределение участников исследования с указанием соответствующих категорий.

В табл. 1 приведены сравнительные данные о возрасте, ИМТ и концентрациях гормонов щитовидной железы у пациентов трех групп. Согласно полученным данным, статистически значимые различия возраста в трех группах (у пациентов с гипертиреозом в I группе, у здоровых добровольцев во II контрольной группе и у пациентов с гипотиреозом в III группе) отсутствовали, что подтверждается значением p=0,480. Однако показатель ИМТ в трех группах статистически значимо различался и составлял у пациентов с гипертиреозом 21,99±2,95 кг/м^2, у здоровых добровольцев в контрольной группе — 22,64±2,87 кг/м^2 и у пациентов с гипотиреозом — 24,16±3,62 кг/м^2 (p <0,001). Гипертиреоз наблюдался преимущественно у мужчин (64,5%), тогда как у женщин преобладал гипотиреоз (62,7%). Более того, в трех указанных группах отмечались статистически значимые различия концентраций гормонов щитовидной железы. В группе с гипертиреозом концентрация свободного Т3 составляла 2,42±1,01 нг/мл, свободного Т4 — 34,82±12,96 пмоль/л, а ТТГ — 0,33±0,30 мМЕ/л. У здоровых добровольцев в контрольной группе концентрация свободного Т3 равнялась 1,40±1,03 нг/мл, свободного Т4 — 16,56±5,78 пмоль/л, а ТТГ — 2,20±1,26 мМЕ/л. Наконец, в группе пациентов с гипотиреозом концентрация свободного Т3 составляла 0,535±0,71 нг/дл, свободного Т4 — 10,95±6,41 пмоль/л, а ТТГ — 26,29±14,89 мМЕ/л. Полученное значение p было менее 0,0001, что указывает на статистически значимое различие между группами.

Основные результаты исследования

В табл. 2 представлены средние значения концентрации витамина D в крови и показателей липидограммы в трех группах. Для выявления статистически значимых различий выполняли анализ и сравнение данных из этой таблицы.

Как указано в табл. 2, среднее значение±стандартное отклонение концентрации 25-гидроксивитамина D составило 23,02±15,55 нг/мл у лиц с гипертиреозом, 25,30±13,69 нг/мл у лиц с гипотиреозом и 29,43±16,37 нг/мл в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют

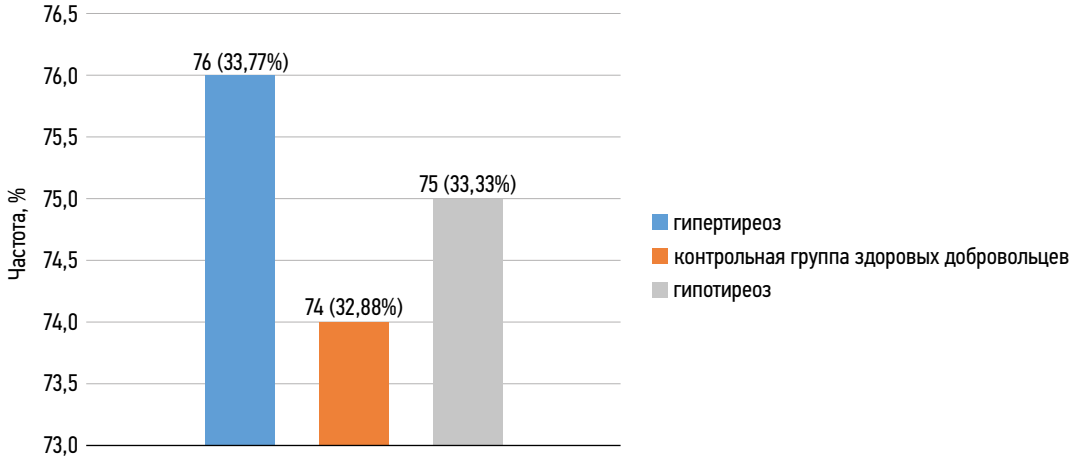


Рис. 1. Распределение участников исследования.
Fig. 1. Distribution of the study participants.

Таблица 1. Сравнительный анализ исходных характеристик и антропометрических показателей участников исследования
Table 1. Comparative analysis of basic and anthropometric parameters among study participants

Общие характеристики	Исследуемые группы			Значение *p*
	Гипертиреоз (*n*=76) Среднее±SD (95% ДИ)	Контрольная группа здоровых добровольцев (*n*=74) Среднее±SD (95% ДИ)	Гипотиреоз (*n*=75) Среднее±SD (95% ДИ)	
Возраст, среднее (SD), лет	39,40±11,5 (36,49–42,037)	38,94±10,57 (36,49–41,39)	41,09±12,03 (38,323–43,86)	0,480
Распределение по возрасту, *n* (%)				
20–30	17 (22,4%)	17 (23,0%)	16 (21,3%)	
30–40	23 (30,3%)	20 (27,0%)	18 (24,0%)	
40–50	20 (26,3%)	24 (32,4%)	20 (26,7%)	0,795
>50	16 (21,0%)	13 (17,6%)	21 (28,0%)	
Пол, *n* (%)				
Мужчины	49 (64,5%)	34 (45,9%)	28 (37,3%)	**0,003**
Женщины	27 (35,5%)	40 (54,1%)	47(62,7%)	
ИМТ (кг/м^2)	21,99±2,95 (21,32–22,67)	22,64±2,87 (21,97–23,31)	24,16±3,62 (23,33–25,00)	**<0,001**
ТТГ, мМЕ/л	0,33±0,30 (0,260–0,400)	2,20±1,26 (1,89–2,48)	26,29±14,89 (22,87–29,73)	**<0,001**
Свободный Т3, нг/мл	2,42±1,01 (2,197–2,66)	1,40±1,03 (1,16–1,64)	0,535±0,71 (0,37–0,70)	**<0,001**
Свободный Т4, пмоль/л	34,82±12,96 (31,89–37,79)	16,56±5,78 (15,22–17,90)	10,95±6,41 (9,48–12,43)	**<0,001**

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, Т3 — свободный трийодтиронин, Т4 — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон, SD — стандартное отклонение. Результаты указаны как среднее значение±SD или n (%), *n* — количество участников; нз — статистически незначимо.
Note. ИМТ — Body mass index; T3 — free triiodothyronine; T4 — free thyroxine; ТТГ — thyroid stimulating hormone, SD — standard deviation. Results are expressed as mean ±SD and (no. %), *n* — subjects' number, нз —non-significant.

Таблица 2. Статистические данные о содержании витамина D и концентрациях липидов в общей популяции
Table 2. Statistical Description of Vitamin D, and lipid profile in the general population

Общие характеристики	Исследуемые группы			Значение *p*
	Гипертиреоз (*n*=76) Среднее±SD (95% ДИ)	Контрольная группа здоровых добровольцев (*n*=74) Среднее±SD (95% ДИ)	Гипотиреоз (*n*=75) Среднее±SD (95% ДИ)	
Витамин D (нг/мл) Распределение участников в зависимости от концентрации витамина D, *n* (%)	23,02±15,55 (19,47–26,58)	29,43±16,37 (25,64–33,22)	25,30±13,69 (22,15–28,45)	**0,035**
Оптимальная (≥30 нг/мл)	8 (10,5%)	27 (36,5%)	18 (24,0%)	
Недостаточная (от 20 до <30 нг/мл)	7 (9,2%)	19 (25,7%)	12 (16%)	**<0,001**
Дефицит (<20 нг/мл)	61 (80,3%)	28 (37,8%)	45 (60%)	
Общий холестерин (мг/дл)	182,42±24,70 (176,78–188,07)	185,87±28,49 (179,27–192,48)	220,23±26,41 (214–226,31)	**<0,001**
Триглицериды (мг/дл)	108,98±21,89 (103,97–113,98)	117,99±28,77 (111,32–124,66)	134,53±21,37 (129,61–139,45)	**<0,001**
ХС-ЛПВП (мг/дл)	39,196±6,19 (37,77–40,61)	45,66±8,70 (43,65–47,66)	43,15±6,00 (41,77–44,54)	**<0,001**
ХС-ЛПНП (мг/дл)	121,94±26,39 (115,91–127,97)	123,23±30,37 (116,24–130,32)	144,6±25,53 (138,73–150,48)	**<0,001**
ЛПОНП (мг/дл)	21,79±4,37 (20,79–22,79)	23,59±5,75 (22,26–24,93)	26,90±4,27 (25,92±27,89)	**<0,001**
ХС-не-ЛПВП	145,86±31,56 (138,65–153,08)	157,33±31,87 (149,95–164,72)	157,50±29,63 (150,69–164,32)	**0,032**

Примечание. ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ХС-не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к фракции ЛПВП, SD — стандартное отклонение. Результаты указаны как средние значение±SD.
Note. ОХС — Total cholesterol, ТГ — Triglycerides, ЛПНП — Low-density lipoprotein, ЛПОНП — Very low-density lipoprotein, ЛПВП — High-density lipoprotein, ХС-не-ЛПВП — non-HDL cholesterol, SD — standard deviation. Results are expressed as mean±SD.

о статистически значимом различии (*p*=0,035). Наблюдалось следующее распределение пациентов в зависимости от концентрации 25-гидроксивитамина D в крови, которая считалась оптимальной при значениях ≥30 нг/мл, недостаточной при значениях от 20 до <30 нг/мл и соответствующей дефициту при значениях <20 нг/мл: у 10,5% пациентов с гипертиреозом этот показатель составлял >30 нг/мл, у 9,2% пациентов — от 20 до 30 нг/мл, и у 80,3% пациентов — <20 нг/мл. При гипотиреозе у 24% пациентов концентрация 25-гидроксивитамина D была >30 нг/мл, у 16% пациентов — от 20 до 30 нг/мл, и у 60% пациентов — <20 нг/мл, как показано на рис. 2.

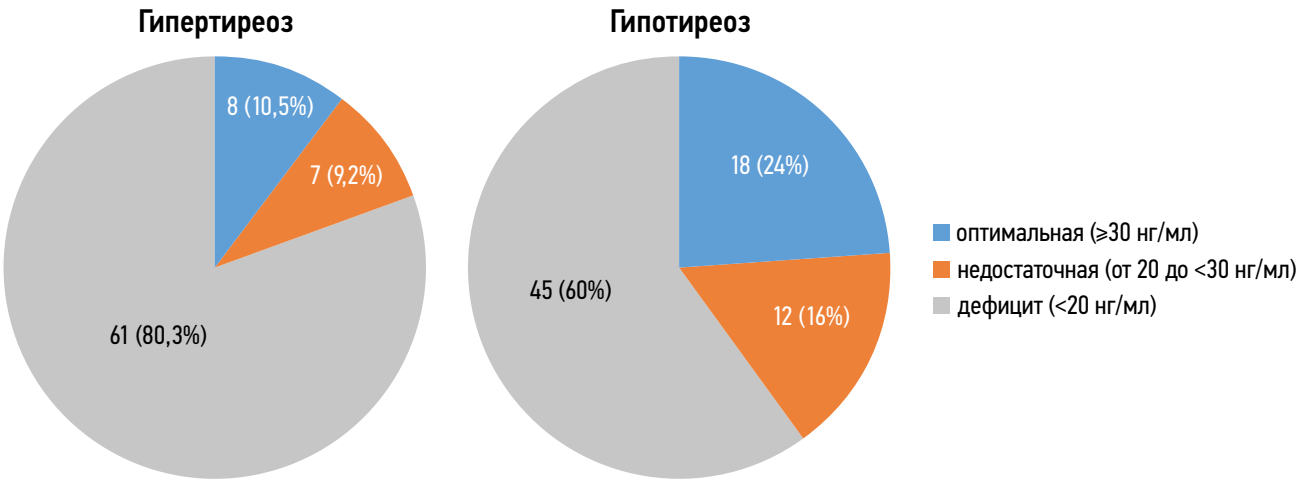


Рис. 2. Распределение пациентов с гипертиреозом и гипотиреозом в зависимости от концентрации 25-гидроксивитамина D, т. е. оптимальной (≥30 нг/мл), недостаточной (от 20 до <30 нг/мл) и соответствующей дефициту (<20 нг/мл).
Fig. 2. The Distribution of Hyperthyroidism (a) and Hypothyroidism (b) Patients According to 25-OH Vitamin D Levels: Optimal (≥30 ng/mL), Intermediate (20 to <30 ng/mL), and Deficient (<20 ng/mL).

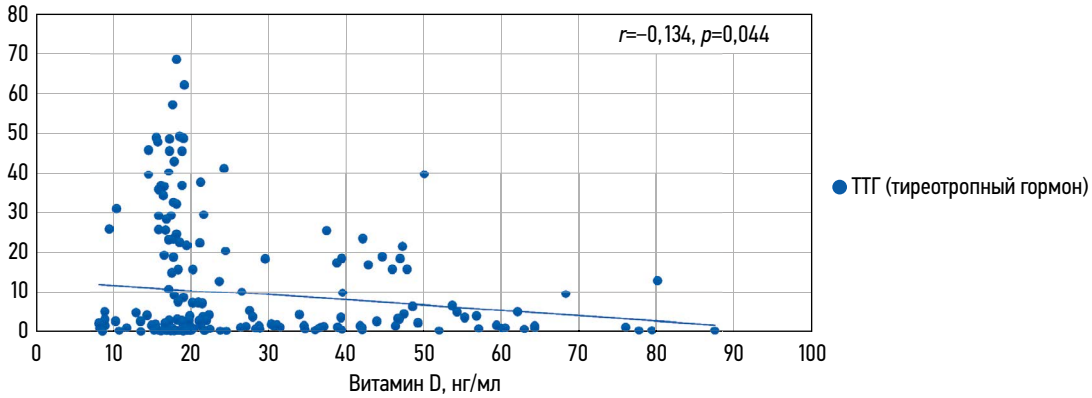


Рис. 3. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая результаты анализа корреляций между содержанием витамина D и концентрацией тиреотропного гормона.
Fig. 3. Scatter Plot Showing Correlation analysis between vitamin D and thyroid-stimulating hormone levels.

Показатели липидограммы статистически значимо различались между всеми тремя группами (p <0,001). У пациентов с гипертиреозом концентрации ОХС (182,42±24,70 мг/дл), ТГ (108,98±21,89 мг/дл), ЛПНП (121,94±26,39 мг/дл), ЛПОНП (21,79±4,37 мг/дл), ЛПВП (39,196±6,19 мг/дл) и ХС-не-ЛПВП (145,86±31,56) были ниже, чем у лиц в контрольной группе. У пациентов с гипотиреозом концентрации ОХС (220,23±26,41 мг/дл), ТГ (134,53±21,37 мг/дл), ЛПНП (144,6±25,53 мг/дл), ЛПОНП (26,90±4,27 мг/дл) и ХС-не-ЛПВП (157,50±29,63) были статистически значимо выше, чем у участников контрольной группы. У лиц с гипотиреозом отмечалось статистически значимое снижение концентрации ЛПВП (43,15±6,00 мг/дл) по сравнению со здоровыми добровольцами (см. табл. 2 и рис. 3).

Данные, характеризующие связь между биохимическими показателями у пациентов с гипертиреозом и различными концентрациями витамина D, т. е. оптимальной (≥30 нг/мл), недостаточной (от 20 до <30 нг/мл) или соответствующей дефициту (<20 нг/мл), представлены в табл. 3. У пациентов с гипертиреозом и оптимальной концентрацией витамина D (≥30 нг/мл) наблюдались численно более высокие концентрации триглицеридов и ЛПОНП, чем у пациентов с недостаточностью (от 20 до <30 нг/мл) или дефицитом (<20 нг/мл) витамина D, причем различия были статистически значимыми (p <0,05). Однако различия других показателей (ИМТ, концентрации ТТГ, свободного Т3, свободного Т4, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ХС-не-ЛПВП) между подгруппами пациентов с различными концентрациями витамина D не достигали статистической значимости (p >0,05).

Биохимические показатели пациентов с гипотиреозом, представленные в табл. 4, авторы дополнительно сравнивали в подгруппах с различными концентрациями витамина D, т. е. оптимальной (≥30 нг/мл), недостаточной (от 20 до <30 нг/мл) и соответствующей дефициту (<20 нг/мл). У пациентов с гипотиреозом и оптимальным или недостаточным содержанием витамина D концентрации ТТГ и ХС-не-ЛПВП были статистически значимо ниже, чем у лиц

Таблица 3. Сравнение биохимических показателей у пациентов с гипертиреозом и различными концентрациями витамина D
Table 3. Comparison of biochemical parameters among hyperthyroid patients with different vitamin D levels

Общие характеристики	Исследуемые группы			Значение *p*
	Оптимальная (≥30 нг/мл) (*n*=8) Среднее±SD (95% ДИ)	Недостаточная (от 20 до <30 нг/мл) (*n*=7) Среднее±SD (95% ДИ)	Дефицит (<20 нг/мл) (*n*=61) Среднее±SD (95% ДИ)	
ИМТ (кг/м^2)	20,895±3,009 (18,38–23,41)	21,692±3,6747 (18,29–25,09)	22,180±2,853 (21,45–22,90)	0,491
ТТГ, мМЕ/л	0,473±0,335 (0,19–0,75)	0,259±0,060 (0,203–0,31)	0,359±0,443 (0,24–0,47)	0,609
Свободный Т3, нг/мл	2,250±1,333 (1,13–3,36)	2,627±1,473 (1,26–3,98)	2,403±0,935 (2,16–2,64)	0,778
Свободный Т4, пмоль/л	28,944±16,501 (15,14–42,73)	26,612±10,689 (16,72–36,49)	36,239±12,435 (33,08–39,39)	0,075
ОХ (мг/дл)	185,687±39,405 (152,74–218,63)	179,514±14,193 (166,38–192,64)	182,619±23,556 (176,63–188,60)	0,892
Триглицериды (мг/дл)	127,65±34,247 (99,02–156,28)	97,671±9,465 (88,91–106,42)	107,625±19,673 (102,62–112,62)	**0,017**
ХС-ЛПВП (мг/дл)	41,225±5,955 (36,24–46,20)	41,885±10,768 (31,92–51,84)	38,853±5,777 (37,38–40,32)	0,339
ХС-ЛПНП (мг/дл)	120,787±34,984 (91,53–150,03)	119,757±10,061 (110,45–129,06)	122,185±26,584 (115,43–128,93)	0,968
ЛПОНП (мг/дл)	25,53±6,849 (19,80–31,25)	19,534±1,893 (17,78–21,28)	21,525±3,934 (20,52–22,52)	**0,017**
ХС-не-ЛПВП	141,875±14,242 (129,96–153,78)	160,342±28,387 (134,09–186,59)	144,348±33,226 (135,91–152,78)	0,423

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, Т3 — свободный трийодтиронин, Т4 — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон, SD — стандартное отклонение, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ХС-не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к фракции ЛПВП, SD — стандартное отклонение.
Note. ИМТ — Body mass index; T3 — free triiodothyronine; T4 — free thyroxine; ТТГ — thyroid stimulating hormone, ОХС — Total cholesterol, ТГ — Triglycerides, ЛПНП — Low-density lipoprotein, ЛПОНП — Very low-density lipoprotein, ЛПВП — High-density lipoprotein, ХС-не-ЛПВП — non-HDL cholesterol, SD — standard deviation.

Таблица 4. Сравнение биохимических показателей у пациентов с гипотиреозом и различными концентрациями витамина D
Table 4. Comparison of biochemical parameters among hypothyroid patients with different vitamin D level

Общие характеристики	Исследуемые группы			Значение *p*
	Оптимальная (≥30 нг/мл) (*n*=18) Среднее±SD (95% ДИ)	Недостаточная (от 20 до <30 нг/мл) (*n*=12) Среднее±SD (95% ДИ)	Дефицит (<20 нг/мл) (*n*=45) Среднее±SD (95% ДИ)	
ИМТ (кг/м^2)	24,607±4,293 (22,47–26,74)	25,84±5,231 (22,51–29,16)	23,545±2,614 (22,76–24,33	0,125
ТТГ, мМЕ/л	16,425±8,524 (12,18–20,66)	16,354±10,803 (9,49–23,21)	32,897±14,292 (28,60–37,19)	**<0,001**
Свободный Т3 (нг/мл)	0,667±1,043 (0,149–1,186)	0,735±1,214 (от –0,036 до 1,50)	0,430±0,214 (0,36–0,49)	0,288
Свободный Т4 (пмоль/л)	14,245±6,682 (10,92–17,56)	12,045±6,533 (7,89–16,19)	9,354±5,825 (7,604–11,104)	**0,017**
ОХ (мг/дл)	221,022±29,5 (206,35–235,69)	214,308±30,663 (194,82–233,79)	221,504±24,30 (214,20–228,80)	0,702
Триглицериды (мг/дл)	132,1±14,38 (124,94–139,25)	123,033±33,498 (101,74–144,31)	138,577±18,785 (132,93–144,22)	0,068
ХС-ЛПВП (мг/дл)	43,527±7,094 (39,99–47,05)	41,55±6,978 (37,116–45,98)	43,44±5,309 (41,84–45,03)	0,604
ХС-ЛПНП (мг/дл)	146,816±24,993 (134,38–159,24)	131,708±33,661 (110,32–153,09)	147,162±22,763 (140,32–154,00)	0,162
ЛПОНП (мг/дл)	26,42±2,877 (24,98–27,85)	24,606±6,699 (20,34–28,86)	27,715±3,757 (26,58–28,84)	0,068
ХС-не-ЛПВП	154,177±31,686 (138,42–169,93)	140,216±33,518 (118,92–161,51)	163,453±26,195 (155,58–171,32)	**0,045**

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, Т3 — свободный трийодтиронин, Т4 — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон, SD — стандартное отклонение, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ХС-не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к фракции ЛПВП, SD — стандартное отклонение.
Note. ИМТ — Body mass index; T3 — free triiodothyronine; T4 — free thyroxine; ТТГ — thyroid stimulating hormone, ОХС — Total cholesterol, ТГ — Triglycerides, ЛПНП — Low-density lipoprotein, ЛПОНП — Very low-density lipoprotein, ЛПВП — High-density lipoprotein, ХС-не-ЛПВП — non-HDL cholesterol, SD — standard deviation.

с гипотиреозом и дефицитом витамина D; эти различия характеризовались высокой статистической значимостью для концентраций ТТГ (p <0,01) и ХС-не-ЛПВП (p <0,05). И наоборот, наибольшие концентрации свободного Т4 были обнаружены у пациентов с гипотиреозом и оптимальным содержанием витамина D, а наименьшие — у пациентов с гипотиреозом и дефицитом витамина D; различия также были статистически значимыми. С другой стороны, концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП были выше у пациентов с дефицитом витамина D, чем у лиц

Таблица 5. Результаты анализа корреляций между сывороточными концентрациями тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов, показателями липидограммы и содержанием витамина D
Table 5. Correlation analysis between serum thyroid-stimulating hormone levels, thyroid hormones, lipid profile, and vitamin D

Показатели	Коэффициент корреляции (*r*)	Значение *p*
Свободный Т3	–0,511**	<0,001
Свободный Т4	–0,499**	<0,001
ИМТ (кг/м^2)	0,178**	0,007
Витамин D (нг/мл)	–0,134*	0,044
ОХС (мг/дл)	0,545**	<0,001
ТГ (мг/дл)	0,345**	<0,001
ЛПНП (мг/дл)	0,362**	<0,001
ЛПОНП (мг/дл)	0,345**	<0,001
ЛПВП (мг/дл)	0,051	0,448
ХС-не-ЛПВП	0,097	0,147

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, Т3 — свободный трийодтиронин, Т4 — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон, SD — стандартное отклонение, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ХС-не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к фракции ЛПВП, SD — стандартное отклонение. * Корреляция статистически значима при уровне значимости 0,05 (двусторонний критерий); ** Корреляция статистически значима при уровне значимости 0,01 (двусторонний критерий).
Note. ИМТ — Body mass index; Т3 — free triiodothyronine; Т4 — free thyroxine; ТТГ — thyroid stimulating hormone, ОХС — Total cholesterol, ТГ — Triglycerides, ЛПНП — Low-density lipoprotein, ЛПОНП — Very low-density lipoprotein, ЛПВП — High-density lipoprotein, ХС-не-ЛПВП — non-HDL cholesterol, SD — standard deviation. * Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

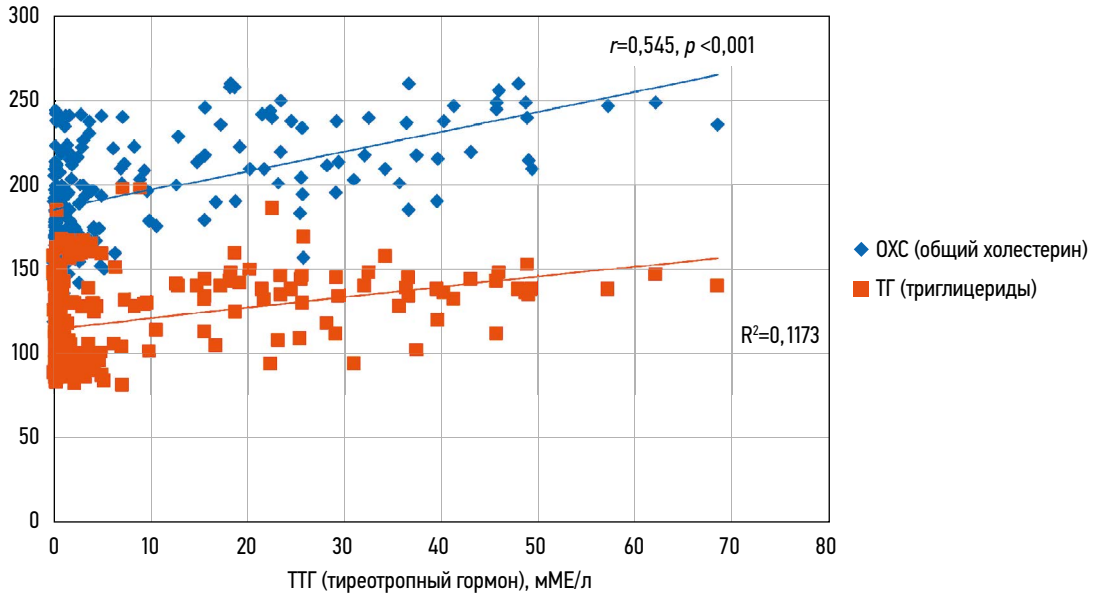


Рис. 4. Диаграмма рассеяния, иллюстрирующая корреляции между концентрациями общего холестерина, триглицеридов и тиреотропного гормона.
Fig. 4. Scatter plot showing correlation between total cholesterol, triglycerides, and thyroid-stimulating hormone levels.

с промежуточным или оптимальным содержанием, однако эти различия не достигли статистической значимости (p >0,05).

Данные, представленные в табл. 5 и рис. 4, подтверждают наличие статистически значимой положительной корреляции между концентрацией ТТГ с одной стороны и ИМТ, концентрациями ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП с другой стороны. Напротив, между концентрацией ТТГ с одной стороны и концентрациями свободного Т3, свободного Т4 и витамина D с другой стороны наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция. Однако концентрация ТТГ не коррелировала с концентрациями ЛПВП и ХС-не-ЛПВП.

Что касается витамина D, авторы выявили очевидную обратную корреляцию между содержанием витамина D в сыворотке крови и концентрацией ТТГ. И наоборот, наблюдалась статистически значимая положительная корреляция между содержанием витамина D и концентрацией ЛПВП. Кроме того, отмечалось снижение концентрации

Таблица 6. Результаты анализа корреляций между содержанием витамина D в сыворотке крови, индексом массы тела, концентрациями тиреоидных гормонов и показателями липидограммы
Table 6. Correlation analysis between serum vitamin D levels, body mass index, thyroid hormones, and lipid profile

Показатели	Коэффициент корреляции (*r*)	Значение *p*
ТТГ	–0,134*	0,044
Свободный Т3	–0,014	0,830
Свободный Т4	–0,048	0,470
ИМТ (кг/м^2)	–0,085	0,202
ОХС (мг/дл)	–0,002	0,976
ТГ (мг/дл)	–0,117	0,081
ЛПНП (мг/дл)	–0,019	0,771
ЛПОНП (мг/дл)	–0,117	0,081
ЛПВП (мг/дл)	0,134*	0,044
ХС-не-ЛПВП	0,038	0,568

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон, ИМТ — индекс массы тела, Т3 — свободный трийодтиронин, Т4 — свободный тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон, SD — стандартное отклонение, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ХС-не-ЛПВП — холестерин, не относящийся к фракции ЛПВП, SD — стандартное отклонение. ** Корреляция статистически значима при уровне значимости 0,01 (двусторонний критерий).
* Корреляция статистически значима при уровне значимости 0,05 (двусторонний критерий).
Note. THS — thyroid stimulating hormone, ИМТ — Body mass index; T3 — free triiodothyronine; T4 — free thyroxine; ТТГ — thyroid stimulating hormone, ОХС — Total cholesterol, ТГ — Triglycerides, ЛПНП — Low-density lipoprotein, ЛПОНП — Very low-density lipoprotein, ЛПВП — High-density lipoprotein, ХС-не-ЛПВП — non-HDL cholesterol, SD — standard deviation. ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). * Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

витамина D в сыворотке крови по мере увеличения концентраций ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, однако эта зависимость не была статистически значимой. Тем не менее, согласно данным в табл. 6, было обнаружено увеличение содержания витамина D при повышении концентрации ЛПВП, хотя оно и не достигло статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы заболевания щитовидной железы, такие как гипотиреоз и гипертиреоз, становятся все более распространенными эндокринными расстройствами, которые включают как субклинические, так и клинически выраженные симптомы. Представляется важным определить взаимосвязи между содержанием витамина D и показателями липидограммы при заболеваниях щитовидной железы, учитывая сложные взаимодействия этих факторов и их влияние на метаболизм и здоровье сердечно-сосудистой системы. В этом исследовании авторы сравнивали содержание витамина D, а также показатели липидограммы у пациентов с гипотиреозом и гипертиреозом.

В исследование были включены 225 участников в возрасте от 20 до 75 лет. В это число входили 76 (33,77%) пациентов с гипертиреозом, 75 (32,88%) пациентов с гипотиреозом и 74 (33,33%) здоровых добровольца, составлявших контрольную группу. Следует отметить, что гипертиреоз встречался чаще у мужчин (64,5%), а гипотиреоз — у женщин (62,7%). Эти показатели распространенности у представителей разных полов согласуются с результатами предыдущих исследований [21, 22]. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с гипотиреозом статистически значимо превышал тот же показатель у пациентов с гипертиреозом или у здоровых добровольцев. И наоборот, у пациентов с гипертиреозом ИМТ был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе и группе участников с гипотиреозом (p <0,001). Эти наблюдения согласуются с результатами исследования 2012 г., которое провели SP Dipankar, BY Mali и NG Borade [23]. Авторы установили, что распространенность дислипидемии и доля жировой ткани в организме пациентов с дисфункцией щитовидной железы статистически значимо превышали те же показатели в контрольной группе. Кроме того, у пациентов с гипотиреозом наблюдалась прямая корреляция между увеличением доли жировой ткани и повышением концентраций липидов, что служит причиной ожирения. В то же время у пациентов с гипертиреозом наблюдалась обратная зависимость.

Кроме того, при разделении участников настоящего исследования на три группы, включавшие пациентов с гипертиреозом, гипотиреозом и здоровых лиц, были обнаружены статистически значимые различия концентраций холестерина, ЛПНП, триглицеридов, ЛПОНП и ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови. У пациентов с гипотиреозом концентрации липидов указанных фракций были повышены, тогда как у пациентов с гипертиреозом эти показатели были ниже, чем у здоровых лиц и участников с гипотиреозом. Различия оказались статистически значимыми (p <0,001). Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в липидном обмене. Тиреоидные гормоны

активируют ГМГ-КоА-редуктазу и регулируют экспрессию генов рецепторов ЛПНП, что изменяет метаболизм липидов. Следовательно, гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на различные показатели липидограммы.

При гипотиреозе наблюдаются низкие концентрации тиреоидных гормонов, что приводит к уменьшению экспрессии рецепторов ЛПНП. Это может препятствовать всасыванию холестерина ЛПНП из крови в клетки, а также расщеплению холестерина ЛПНП. В результате повышается концентрация общего холестерина в крови. Напротив, у лиц с гипертиреозом концентрации холестерина ЛПВП и ЛПНП в крови существенно снижены. Содержание общего холестерина также имеет тенденцию к снижению [24]. Как было указано ранее, гормоны щитовидной железы влияют на экспрессию рецепторов ЛПНП и изменяют всасывание и расщепление частиц ЛПНП внутри клеток [6, 25]. Эти гормоны также играют важнейшую роль в регуляции концентраций триглицеридов в крови. При гипотиреозе часто наблюдается повышение содержания триглицеридов (ТГ). При гипертиреозе этот показатель, как правило, снижен. Такой эффект объясняется способностью гормонов щитовидной железы усиливать активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) — фермента, участвующего в метаболизме ТГ. Несмотря на отсутствие нарушений синтеза ТГ, гипотиреоз связан с существенным снижением клиренса как эндогенных, так и экзогенных ТГ, что приводит к повышению концентрации триглицеридов в крови (гипертриглицеридемии). И наоборот, повышение интенсивности метаболизма при гипертиреозе может вызывать снижение содержания ТГ [26]. Кроме того, в настоящем исследовании концентрации витамина D в контрольной группе были выше, чем в группах пациентов с гипертиреозом и гипотиреозом. Наименьшие показатели содержания витамина D отмечались при гипертиреозе, и это различие было статистически значимым. Истощение запасов витамина D может быть связано с такими факторами, как дисфункция щитовидной железы и ее влияние на метаболизм и всасывание витамина D. У пациентов с гипертиреозом может наблюдаться ускоренный метаболизм, что потенциально усиливает поглощение витамина D или изменяет его метаболизм. Напротив, у лиц с гипотиреозом всасывание питательных веществ, таких как витамин D, может быть недостаточным вследствие сниженной моторики желудочно-кишечного тракта [27].

В нескольких исследованиях была обнаружена отрицательная корреляция между содержанием витамина D и показателями липидограммы, особенно концентрацией триглицеридов [28]. Однако, согласно данным настоящего исследования, у лиц с гипертиреозом и оптимальным содержанием витамина D концентрации триглицеридов и ЛПОНП были статистически значимо выше, чем у лиц с недостаточным содержанием или дефицитом витамина D. Этот результат согласуется с данными Emad H. и соавт., которые предполагали наличие положительной корреляции между концентрациями ТГ и ЛПОНП с одной стороны и содержанием витамина D в сыворотке крови пациентов с гипертиреозом [29] с другой стороны. В то же время у пациентов с гипотиреозом и оптимальным содержанием витамина D наблюдалась противоположная тенденция, что соответствовало данным предыдущих исследований. У лиц с дефицитом витамина D частота повышения концентрации триглицеридов и ЛПОНП была выше, чем у лиц с недостаточным или оптимальным содержанием витамина D, хотя различия не были статистически значимыми (p >0,05) [30].

Согласно результатам корреляционного анализа, повышение концентрации ТТГ в сыворотке крови статистически значимо и положительно коррелировало с ИМТ, концентрациями ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП у всех участников. Это связано с тем, что гормоны щитовидной железы регулируют важнейшие функции организма, такие как расщепление жиров и утилизацию энергии. Высокая концентрация ТТГ часто указывает на сниженную функцию щитовидной железы, которая не вырабатывает достаточного количества гормонов. В этом случае гипотиреоз вызывает нарушение метаболизма жиров и повышение концентраций холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП в крови. Баланс гормонов щитовидной железы оказывает существенное влияние на метаболизм и концентрации липидов [26]. Эти наблюдения согласуются с данными John P. Walsh и соавт. [31], которые сообщили о повышении содержания ТТГ и положительной корреляции этого показателя с концентрациями ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП. В другом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечалась положительная и выраженная корреляция между концентрацией ТТГ и показателями липидограммы, за исключением ЛПВП [32]. Кроме того, результаты настоящего исследования указывают на то, что концентрация ТТГ отрицательно коррелирует с содержанием витамина D и положительно коррелирует с концентрацией ЛПВП. Эти результаты соответствуют данным других исследований по оценке зависимости между гипотиреозом и снижением концентрации витамина D, что дополняет доказательства связи между гипотиреозом, дефицитом витамина D и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [33]. В недавнем исследовании авторы изучали взаимосвязь между содержанием витамина D, показателями липидограммы и результатами лабораторных анализов функции щитовидной железы. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии статистически значимой отрицательной корреляции между содержанием витамина D и концентрациями свободного Т3, свободного Т4 при гипотиреозе и большинством показателей липидограммы, за исключением ЛПВП. Однако было установлено, что содержание витамина D характеризуется статистически значимой отрицательной корреляцией с концентрацией ТТГ, а также статистически значимой положительной

корреляцией с концентрацией ЛПВП. Следует отметить, что в предыдущем исследовании Wang и соавт. (2016 г.) была обнаружена сильная корреляция между содержанием витамина D и показателями липидограммы. Эти результаты соответствуют данным других опубликованных исследований, согласно которым дефицит витамина D связан с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при повышенном содержании липидов в крови [34, 35].

Ограничения исследования

Ограничения исследования включали относительно небольшой объем выборки, несбалансированный состав исследуемой популяции по полу, возможность систематической ошибки отбора в связи с участием в исследовании одного клинического центра, а также систематической ошибки предоставления информации пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные создают представление о сложной взаимосвязи между содержанием витамина D в крови и липидным профилем при различных заболеваниях щитовидной железы. Было установлено, что дисфункция щитовидной железы наблюдается у представителей обоих полов. Гипертиреоз чаще диагностируют у мужчин, тогда как гипотиреоз более распространен у женщин. Дефицит витамина D связан с более разнообразными нарушениями липидного профиля (включая повышенные концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП и ХС-не-ЛПВП), которые у пациентов с гипотиреозом встречаются очень часто. Напротив, у пациентов с гипертиреозом и оптимальным содержанием витамина D концентрации триглицеридов и ЛПОНП повышены. Эти результаты подчеркивают необходимость контроля и коррекции потребления витамина D у пациентов с гипотиреозом, что позволит минимизировать риск развития дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, для оценки менее очевидных взаимосвязей между содержанием витамина D и обменом липидов при гипотиреозе и гипертиреозе необходимы дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Awla Awat Hamad — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации и контроль всех аспектов работы; Hamadamin Badinan Jalal — анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи и все аспекты работы; Omar Sleman Yousif — анализ и интерпретация данных, а также все аспекты работы; Hamadameen Wafa Ahmed — сбор, анализ и интерпретация данных. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку этой статьи, а также рассмотрели и утвердили окончательный вариант рукописи до публикации.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено этическим комитетом факультета естественных наук Университета Рапарина (протокол № 30-01-0211 от января 2024 года).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: All authors contributed significantly to the preparation of the work and reviewed and approved the final version of the article prior to publication. The primary contributions are allocated as follows: Awla Awat Hamad — responsible for the concept and design, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and oversight of all aspects of the work; Hamadamin Badinan Jalal — responsible for the analysis and interpretation, manuscript preparation, and all aspects of the work; Omar Sleman Yousif — responsible for data analysis, interpretation, and all aspects of the work; Hamadameen Wafa Ahmed — contributed to data collection, data analysis, and interpretation.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Natural Sciences of University of Raparin (Protocol No. 30-01-0211 dated January 2024). Funding source. None.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018;14(5): 301–316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18

2. Cappola AR, Desai AS, Medici M, et al. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment. *Circulation.* 2019;139(25):2892–2909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859

3. Gopalakrishnan M, Ramidha P, Vinitha V. Comparative study of lipid profile anomalies in thyroid dysfunction. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2022;12(9):1366–1370. doi: 10.5455/njppp.2022.12.01014202213012022

4. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12(4):287–293. doi: 10.1089/10507250252949405

5. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015

6. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(3):243–247. doi: 10.1038/cmi.2010.73

7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553

8. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):R101–110. doi: 10.1530/EJE-14-0158

9. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):326–33. doi: 10.1210/jc.2011-2532

10. Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):287–289. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12188

11. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J.* 2012;59(10):911–917. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0076

12. Sun X, Sun Y, Li WC, et al. Association of thyroid-stimulating hormone and cardiovascular risk factors. *Intern Med.* 2015;54(20):2537–2544. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4514
13. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402
14. Bashir NA, Bashir AAM, Bashir HA. Effect of vitamin D deficiency on lipid profile. *Am J Lab Med.* 2019;4(1): 11–18. doi: 10.11648/j.ajlm.20190401.12
15. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, et al. Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):7. doi: 10.1186/2251-6581-13-7
16. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr.* 2022;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500
17. Sun CJ, McCudden C, Brisson D, et al. Calculated Non-HDL Cholesterol Includes Cholesterol in Larger Triglyceride-Rich Lipoproteins in Hypertriglyceridemia. *J Endocr Soc.* 2019;4(1):bvz010. doi: 10.1210/jendso/bvz010
18. Abu-Helalah M, Alshraideh HA, Al-Sarayreh SA, et al. A Cross-Sectional Study to Assess the Prevalence of Adult Thyroid Dysfunction Disorders in Jordan. *Thyroid.* 2019;29(8):1052–1059. doi: 10.1089/thy.2018.0579
19. Murgod R, Soans G. Changes in electrolyte and lipid profile in hypothyroidism. *Int J Life Sci Pharma Res.* 2012;2(3):185–194.
20. Dipankar SP, Mali BY. Estimation of lipid profile, body fat percentage, body mass index, waist to hip ratio in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. *J Phys Pharm Adv.* 2012;2(9):330–336.
21. Chen, Y., Wu X, Wu R, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep.* 2016;6(1):26174. DOI:10.1038/srep26174
22. Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76–84. doi: 10.2174/1874192401105010076
23. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115–124. doi: 10.2340/00015555-0980
24. Kim MR, Jeong SJ. Relationship between Vitamin D Level and Lipid Profile in Non-Obese Children. *Metabolites.* 2019;9(7):125. doi: 10.3390/metabo9070125
25. Al-Mafraji EHA, Al-Samarrai RRH. Evaluation the Correlation between Vitamin D and Thyroid Hormones in Women with Thyroid Diseases in Kirkuk City. *Int J Med Sci.* 2020;3(1):114–115.
26. Rani P, Gupta S, Gupta G. Relation of serum 25 (OH) D with variables of thyroid and lipid profile in perimenopausal women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2017;6(3):1088. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20170590
27. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol.* 2005;63(6):670–675. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02399.x
28. Jiffri EH. Relationship between lipid profile blood and thyroid hormones in patient with type 2 diabetes mellitus. *Adv Obes Weight Manag Control.* 2017;6(6):178–182. doi: 10.15406/aowmc.2017.06.00176
29. Alsamghan AS, Alsaleem SA, Alzahrani MAS, Patel A, Mallick AK, Sheweita SA. Effect of Hypovitaminosis D on Lipid Profile in Hypothyroid Patients in Saudi Arabia. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6640402. doi: 10.1155/2020/6640402
30. Wang Y, Si S, Liu J, et al. The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165157. doi: 10.1371/journal.pone.0165157
31. Fry CM, Sanders TA. Vitamin D and risk of CVD: a review of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(3):245–257. doi: 10.1017/S0029665115000014

ОБ АВТОРАХ

*** Awat Hamad Awla;**
адрес: 46000, Ирак, Курдистан, Сулеймания, Smart Health Tower, 4;
ORCID: 0000-0002-4265-0453;
e-mail: Awat.hamad@uor.edu.krd
Badinan Jalal Hamadamin;
ORCID: 0000-0001-5690-2132;
e-mail: badinan.jalal@uor.edu.krd
Sleman Yousif Omar;
ORCID: 0000-0002-9796-8063;
e-mail: 8063sleman.yousif@uor.edu.krd
Wafa Ahmed Hamadameen;
ORCID: 0000-0003-2506-2569;
e-mail: Wafa.a.mangury@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Awat Hamad Awla;**
address: 4 Smart Health Tower, Sulaimani, Kurdistan, Iraq, 46000;
ORCID: 0000-0002-4265-0453;
e-mail: Awat.hamad@uor.edu.krd
Badinan Jalal Hamadamin;
ORCID: 0000-0001-5690-2132;
e-mail: badinan.jalal@uor.edu.krd
Sleman Yousif Omar;
ORCID: 0000-0002-9796-8063;
e-mail: 8063sleman.yousif@uor.edu.krd
Wafa Ahmed Hamadameen;
ORCID: 0000-0003-2506-2569;
e-mail: Wafa.a.mangury@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией

М.А. Гренадерова, Н.В. Изможерова, Е.В. Кудрявцева, М.А. Шамбатов, Д.Л. Зорников, А.А. Попов, А.А. Вихарева, Д.О. Корнилов, М.А. Тряпицын, В.М. Симарзина, А.А. Бехтер

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ), ежегодно уносят 17 миллионов жизней, из которых 9,4 миллиона связаны с АГ, поражающей около 40% взрослого населения. Генетические полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играют значимую роль в развитии АГ и ответе на терапию. Изучение полиморфизмов генов-кандидатов, отвечающих за реализацию механизмов РААС, позволит оптимизировать выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах терапии АГ.

Цель. Оценить частоту выявления однонуклеотидных полиморфных вариантов генов РААС и их вклад в развитие диастолической дисфункции (ДД).

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование с участием 87 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, в возрасте 67 [65; 70] лет. Оценены однонуклеотидные полиморфизмы генов *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследованы полиморфизмы генов, связанных с РААС, у пациенток с ДД, оценённой трансторакальной эхокардиографией, и без неё.

Результаты. По основным клиническим характеристикам и структуре антигипертензивной терапии значимых различий в группе пациентов с ДД и без неё не выявлено (p >0,05). В ходе текущего исследования не отмечено статистически значимых различий (p >0,05) в полиморфных вариантах генотипов. Аллель Т полиморфизма 344 C/T гена *CYP11B2* у пациентов с ДД выявлялся значимо чаще. Построена двухлокусная модель, включающая полиморфизм гена *AGT* и гена *CYP11B2*, чувствительность способа — 66,1%, специфичность — 67,7%. Модель, включающая полиморфизм генов *AGTR2*, *CYP11B2* и *NOS3*, оказалась наиболее эффективной трёхлокусной моделью: чувствительность модели составила 80,4%, специфичность — 71,0%.

Заключение. Мультилокусный анализ и прогностическая модель, основанные на комбинации различных полиморфных генов, позволят провести оценку рисков развития ДД у пациентов с АГ. Выявление вклада генетических факторов в развитие сердечно-сосудистой патологии и понимание их клинического значения будет способствовать персонификации терапии.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция; гипертензия; однонуклеотидный полиморфизм; альфа-аддуцин; транскрипционный фактор; ангиотензиноген; рецептор ангиотензина II; альдостеронсинтаза (cyp11b2); гуаниннуклеотидсвязывающий белок G (GNB3); эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3).

Как цитировать:
Гренадерова М.А., Изможерова Н.В., Кудрявцева Е.В., Шамбатов М.А., Зорников Д.Л., Попов А.А., Вихарева А.А., Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Бехтер А.А. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции у пациенток с артериальной гипертензией // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 34–44. DOI: 10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Рукопись получена: 22.09.2024 **Рукопись одобрена:** 10.03.2025 **Опубликована online:** 15.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms in the Development of Diastolic Dysfunction in Female Patients With Hypertension

Mariya A. Grenaderova, Nadezhda V. Izmozherova, Elena V. Kudryavtseva, Muraz A. Shambatov, Danila L. Zornikov, Artem A. Popov, Anna A. Vikhareva, Daniil O. Kornilov, Mikhail A. Tryapitsyn, Veronika M. Simarzina, Aleksey A. Bekhter

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular diseases, including hypertension, cause approximately 17 million deaths annually, with 9.4 million directly attributable to hypertension, which affects nearly 40% of the adult population. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system play a significant role in the development of hypertension and in response to therapy. Investigating candidate gene polymorphisms involved in renin-angiotensin-aldosterone system pathways may help optimize the selection of antihypertensive therapy at early stages of treatment.

AIM: To assess the frequency of single-nucleotide polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone system genes and their contribution to the development of diastolic dysfunction.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was conducted in 87 postmenopausal women aged 67 years (interquartile range, 65–70 years). Single-nucleotide polymorphisms in the *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* genes were analyzed using real-time polymerase chain reaction. Renin-angiotensin-aldosterone system-related gene polymorphisms were evaluated in patients with and without diastolic dysfunction, as assessed by transthoracic echocardiography.

RESULTS: No significant differences in the main clinical characteristics or the structure of antihypertensive therapy were observed between the groups with and without diastolic dysfunction (p >0.05). The current study did not reveal statistically significant differences in the distribution of polymorphic genotypes (p >0.05) The T allele of the *CYP11B2* 344 C/T polymorphism was significantly more frequent in patients with diastolic dysfunction. A two-locus model including *AGT* and *CYP11B2* gene polymorphisms demonstrated a sensitivity of 66.1% and a specificity of 67.7%. The most effective three-locus model included polymorphisms in *AGTR2*, *CYP11B2*, and *NOS3*, yielding a sensitivity of 80.4% and a specificity of 71.0%.

CONCLUSION: Multilocus analysis and a predictive model based on a combination of gene polymorphisms may support the assessment of risk for developing diastolic dysfunction in patients with hypertension. Identifying the contribution of genetic factors to the development of cardiovascular diseases and understanding their clinical relevance may facilitate the personalization of therapy.

Keywords: diastolic dysfunction; hypertension; single-nucleotide polymorphism; alpha-adducin; transcription factors; angiotensinogen; angiotensin II receptor; aldosterone synthase (*CYP11B2*); guanine nucleotide–binding protein G (*GNB3*); endothelial nitric oxide synthase (*NOS3*).

To cite this article:
Grenaderova MA, Izmozherova NV, Kudryavtseva EV, Shambatov MA, Zornikov DL, Popov AA, Vikhareva AA, Kornilov DO, Tryapitsyn MA, Simarzina VM, Bekhter AA. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms in the Development of Diastolic Dysfunction in Female Patients With Hypertension. *CardioSomatics.* 2025;16(1):34–44. DOI: 10.17816/CS636375 EDN: CTTZUI

Submitted: 22.09.2024 **Accepted:** 10.03.2025 **Published online:** 15.03.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания — одна из ведущих причин смерти во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения они забирают жизни около 17 миллионов людей в год, в том числе осложнения артериальной гипертензии (АГ) приводят к 9,4 млн случаев смерти в мире ежегодно [1]. По данным эпидемиологических исследований около 40% взрослого населения планеты страдает АГ, и с увеличением возраста количество больных существенно возрастает [2].

АГ — многофакторное заболевание, однако в настоящее время пристального внимания заслуживают ранее малоизученные генетические полиморфизмы, представляющие собой замену одного нуклеотида на другой, получившие название точечных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism — SNPs). Среди генетических факторов в возникновении АГ ведущую роль занимают полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Анализ связи генетических полиморфизмов у лиц, страдающих АГ, и клинико-патологических особенностей течения заболевания с оценкой эффективности терапии продемонстрировал наибольший вклад генов, кодирующих компоненты РААС [3].

Основные компоненты этой системы — ренин, ангиотензиноген (AGT), ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ангиотензин II (AII), альдостерон. Биосинтез альдостерона контролируется ренин-ангиотензиновой системой, ионами калия, предсердным натрийуретическим гормоном, адренокортикотропным гормоном и дофамином, а катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона ген альдостеронсинтазы *CYP11B2* [4]. Ренин, воздействуя на AGT, превращает его в малоактивный ангиотензин-I (AI). Далее AI подвергается действию ACE, в результате чего образуется высокоактивный октапептид — AII, который, связываясь с рецепторами ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) в различных органах и тканях, приводит к интенсивной вазоконстрикции артерий и артериол, выделению альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников, и указанные эффекты вызывают повышение артериального давления. Активация РААС также приводит к выделению провоспалительных цитокинов, увеличению количества активных форм кислорода из-за повышения активности фермента NAD(P)-H-оксидазы и ряду долговременных эффектов, таких как пролиферация гладкомышечных клеток артериальной стенки, гипертрофия кардиомиоцитов, кардиосклероз [5].

Установлена связь полиморфизмов генов *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, *AGTR2* и альдостеронсинтетазы CYP11B2 с наследственной отягощённостью по АГ. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизмов этих генов с развитием АГ [6, 7].

Характер влияния полиморфизмов генов РААС на возникновение, течение АГ и диастолической дисфункции (ДД) остаётся не до конца выясненным. Однако уже сейчас ряд исследований продемонстрировали эффективность персонифицированного подхода в выборе антигипертензивных препаратов с учётом роли полиморфизма генов [8–11]. Таким образом, изучение полиморфизмов генов-кандидатов, отвечающих за реализацию механизмов РААС, в будущем оптимизирует для лечащих врачей выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах терапии АГ.

Цель исследования — оценить частоту выявления однонуклеотидных полиморфных вариантов генов РААС и их вклад в развитие ДД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не менее 5 лет, средний возраст — 67,9 года, медиана возраста — 67 [65; 70] лет, АГ, установленная в соответствии с критериями, изложенными в российских клинических рекомендациях при измерении офисного артериального давления — систолическое артериальное давление (АД) ≥140 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥90 мм рт. ст., подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании [12].

Критерии невключения: наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность IV функционального класса, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания: температура тела выше 38 °C без очевидной причины, симптомы интоксикации: слабость, озноб, головная боль, потливость, местные признаки инфекции: покраснение, отёк, гнойные выделения, респираторные симптомы: кашель, одышка, желудочно-кишечные симптомы: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, увеличение лимфатических узлов с признаками воспаления, лейкоцитоз выше 11×10^9 в литре крови или лейкопения с уровнем лейкоцитов ниже 4×10^9 в литре крови, диагностически значимое повышение С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, острый инфаркт миокарда в анамнезе или выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, реваскуляризация миокарда в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие психических и когнитивных расстройств, затрудняющих контакт: снижение когнитивного статуса при оценке использованием валидированных шкал (MMSE <18 баллов), шизофрения, диагностированные психотические расстройства.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2022 г. по июль 2024 г.

Условия проведения

На условиях добровольного информированного согласия включено 87 женщин, находящихся в постменопаузе, обратившихся на амбулаторный приём кардиолога в поликлинику Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН (Екатеринбург), медиана возраста — 67 [65; 70] лет.

Основной исход исследования

Верификация ДД левого желудочка (ЛЖ) проводилась по значениям трансмитрального потока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) и предсердной систолы (A), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [13].

ДД определяли при наличии трёх любых критериев из четырёх: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e' (септальная) <7 см/с и/или e' (боковая) <10 см/с; E/e'>14; индексированный объём левого предсердия > 34 мл/м^2; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 см/с [14].

Описание методики исследования

Сбор анамнеза произведён по специально подготовленной оригинальной карте, разработанной исследователями.

ДД выявляли при трансторакальной эхокардиографии.

Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой) выделена с помощью набора «ПРОБА-ОПТИМА МАКС» («ДНК-технология», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Полиморфизмы оценивались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Амплификации выполнялась с использованием набора реагентов «КардиоГенетика Гипертония» («ДНК-технология», Россия) на амплификаторе, детектирующем ДТпрайм5 («ДНК-Технология», Россия) с использованием программного обеспечения того же производителя. Исследованные гены представлены в табл. 1.

Анализ в подгруппах

В группу 1 включили 56 пациенток с верифицированной ДД, в группу 2 — 31 пациентку без ДД ЛЖ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета на заседании №7 от 21.10.2022 г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета STATISTICA 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6).

Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки различий по качественным показателям использовали критерий χ^2-Пирсона, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для всех пропорций также вычислены двусторонние точные 95% ДИ. Существенность разности долей определялась с помощью свободно распространяемой программы MOVER-D.

Оценено соответствие распределения генотипов указанных генов закону Харди–Вайнберга. Для всех генов распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Межгенные сочетания оценивались с помощью метода многофакторного уменьшения размерности (Multifactor dimensionality reduction, MDR) с использованием соответствующего программного обеспечения (MDR версии 3.0.21). Различия и корреляции признавались значимыми при уровне p <0,05.

Таблица 1. Исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы
Table 1. The studied single nucleotide polymorphisms

Ген	Полиморфизм	Rs	Продукт гена
ADD1	G1378T	rs4961	Альфа-субъединица белка аддуцина
AGT	T704C	rs699	Про-ангиотензиноген
AGT	C521T	rs4762	Про-ангиотензиноген
AGTR1	A1166C	rs5186	Рецептор к ангиотензину II 1-го типа
AGTR2	G1675A	rs1403543	Рецептор к ангиотензину II 2-го типа
CYP11B2	344 C/T	rs1799998	Альдостеронсинтаза
GNB3	C825T	rs5443	Бета-3-субъединица G-белка
NOS3	786 T/C	rs2070744	Эндотелиальная синтаза азота 3-го типа
NOS3	G894T	rs1799983	Эндотелиальная синтаза азота 3-го типа

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 2.

Медиана возраста пациенток, включённых в группу 1 и 2, статистически не различалась (p=0,83) и составила 74,5 (71,5±76) и 74 (69±77) года соответственно.

По основным клиническим характеристикам и структуре антигипертензивной терапии значимых различий не выявлено.

Таким образом, по основным клиническим параметрам группы сопоставимы между собой.

Основные результаты исследования

Результаты анализа распределения генотипов в исследуемых группах (включая общую и доминантную модели) представлены в табл. 3. В ходе текущего исследования выявлены статистически значимые различия в полиморфных вариантах генотипа *CYP11B2*, 344 C/T, p=0,035. При анализе других полиморфных вариантов генов статистически значимых различий не выявлено.

Результаты анализа, проведённого с помощью мультипликативной модели, представлены в табл. 4. Установлено, что аллель T полиморфизма 344 C/T гена *CYP11B2* в группе 1 выявлялся значимо чаще.

При помощи метода MDR оценены межгенные взаимодействия. Наиболее эффективной двухлокусной моделью является модель, включающая полиморфизм T704C (rs699) гена *AGT*, кодирующего про-ангиотензиноген, и полиморфизм 344C/T (rs1799998) гена *CYP11B2*, кодирующего альдостеронсинтазу (рис. 1).

Эффективность модели оценена с помощью сбалансированной точности предсказания. Сбалансированная точность — 67% (χ^2=9,18, p <0,0001, ОШ=4,09, 95% ДИ 1,61–10,41), чувствительность способа — 66,1%, специфичность — 67,7%.

Модель, включающая полиморфизм G1675A (rs1403543) гена *AGTR2*, кодирующего рецептор к ангиотензину II 2-го типа, полиморфизм 344C/T (rs1799998) гена *CYP11B2*, кодирующего альдостеронсинтазу, и полиморфизм G894T (rs1799983) гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование
Table 2. Clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Вся выборка (n=87)	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=31)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	74 [71; 76]	74,5 [71,5; 76]	74 [69; 77]	0,83
Стадия гипертонической болезни				
I стадия, n (%)	30 (34%)	20 (36%)	10 (32%)	0,93
II стадия, n (%)	53 (61%)	34 (60%)	19 (61%)	0,86
III стадия, n (%)	4 (5%)	2 (4%)	2 (6%)	0,94
Степень артериальной гипертензии				
1-я степень, n (%)	36 (41%)	22 (39%)	14 (45%)	0,76
2-я степень, n (%)	40 (16%)	28 (50%)	12 (39%)	0,43
3-я степень, n (%)	11 (13%)	6 (11%)	5 (16%)	0,67
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (8%)	6 (11%)	1 (3%)	0,43
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	17 (20%)	13 (23%)	4 (13%)	0,38
Шкала H2FPEF, балл, Me [Q1; Q3]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [2; 4]	0,13
Адреномедуллин, Me [Q1; Q3]	310,9 [161,2; 463,1]	299,15 [125,15; 443,85]	343,2 [225,7; 477,7]	0,17
Ренин, Me [Q1; Q3]	133 [126,8; 137,8]	132,95 [128,95; 138,45]	134,1 [124,6; 137,6]	0,35
NT-proBNP, Me [Q1; Q3]	83,75 [74,29; 122]	87,045 [75,485; 129,4]	82,5 [73,77; 113,6]	0,22
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,7; 5,88]	5,395 [4,75; 5,915]	5,28 [4,45; 5,7]	0,27
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,89 [4,2; 5,6]	4,89 [4,13; 5,565]	4,8 [4,5; 5,7]	0,46
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,42 [1,28; 1,7]	1,425 [1,29; 1,67]	1,45 [1,23; 1,7]	0,64
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,9 [1,6; 2,3]	1,9 [1,595; 2,175]	1,87 [1,7; 2,4]	0,53
ТГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,5 [0,99; 1,885]	1,42 [0,99; 1,965]	1,58 [1,11; 1,8]	0,94
Креатинин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	80 [74,5; 87,3]	80,00 [76,00; 87,00]	76 [72; 87,1]	0,29
Мочевина, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,9; 6]	5,10 [4,90; 6,00]	5,4 [4,9; 6]	0,76

Примечание. Шкала H2FPEF — шкала «Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса», NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды.
Note. H2FPEF шкала — scale Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, ЛПВП — high-density lipoproteins, ЛПНП — low-density lipoproteins, ТГ — triglycerides.

Таблица 3. Распределение частот полиморфных генотипов в исследуемых группах (общая и доминантная модели)
Table 3. Distribution of polymorphic genotype frequencies in the groups examined (general and dominant models)

Ген, полиморфизм	Генотип	Группа 1 (*n*=56)	Группа 2 (*n*=31)	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
ADD1, G1378T	GG	37 (0,66)	24 (0,77)	0,75	0,39	0,57 (0,21–1,55)
	GT	16 (0,29)	5 (0,16)	1,08	0,30	2,08 (0,68–6,37)
	TT	3 (0,05)	2 (0,06)	0,07	0,79	0,82 (0,13–5,20)
	GT+TT	19 (0,34)	7 (0,23)	0,75	0,39	1,76 (0,64–4,82)
AGT, T704C	TT	14 (0,25)	4 (0,13)	1,12	0,29	2,25 (0,67–7,56)
	TC	20 (0,36)	18 (0,58)	4,05	0,045	0,40 (0,16–0,99)
	CC	22 (0,39)	9 (0,29)	0,52	0,47	1,58 (0,61–4,06)
	TC+CC	42 (0,75)	27 (0,87)	1,12	0,29	0,78 (0,28–2,17)
AGT, C521T	CC	38 (0,68)	19 (0,61)	0,15	0,70	1,33 (0,53–3,33)
	CT	17 (0,30)	10 (0,32)	0,03	0,95	0,91 (0,36–2,35)
	TT	1 (0,02)	2 (0,06)	0,28	0,60	0,06 (0,02–3,03)
	CT+TT	18 (0,32)	12 (0,39)	0,15	0,70	0,78 (0,35–1,87)
AGTR1, A1166C	AA	33 (0,59)	13 (0,42)	1,69	0,20	1,39 (0,59–3,28)
	AC	18 (0,32)	14 (0,45)	0,95	0,33	0,58 (0,23–1,42)
	CC	5 (0,09)	4 (0,13)	0,06	0,81	0,66 (0,16–2,67)
	AC+CC	23 (0,41)	18 (0,58)	1,68	0,19	0,50 (0,21–1,23)
	GG	27 (0,48)	13 (0,42)	0,11	0,74	1,29 (0,53–3,12)
AGTR2, G1675A	GA	11 (0,20)	9 (0,29)	0,53	0,47	0,60 (0,22–1,65)
	AA	18 (0,32)	9 (0,29)	0,003	0,95	1,16 (0,44–3,01)
	GA+AA	29 (0,52)	18 (0,58)	0,11	0,74	0,78 (0,32–1,88)
CYP11B2, 344C/T	CC	11 (0,20)	12 (0,39)	2,81	0,09	0,39 (0,15–1,03)
	CT	28 (0,50)	14 (0,45)	0,04	0,84	1,21 (0,50–2,93)
	TT	17 (0,30)	5 (0,16)	1,45	0,23	2,27 (0,74–6,90)
	CT+TT	45 (0,80)	19 (0,61)	2,81	0,09	2,59 (0,97–6,87)
GNB, C825T	CC	27 (0,48)	13 (0,42)	0,22	0,64	1,29 (0,53–3,12)
	CT	23 (0,41)	15 (0,48)	0,19	0,67	0,74 (0,31–1,80)
	TT	6 (0,11)	3 (0,10)	0,05	0,83	1,12 (0,26–4,83)
	CT+TT	29 (0,52)	18 (0,58)	0,11	0,74	0,78 (0,32–1,88)
NOS3, 786 T/C	TT	25 (0,45)	17 (0,55)	0,47	0,49	0,66 (0,28–1,60)
	TC	26 (0,46)	9 (0,29)	1,84	0,18	2,12 (0,83–5,40)
	CC	5 (0,09)	5 (0,16)	0,43	0,51	0,51 (0,14–1,92)
	TC+CC	31 (0,55)	14 (0,45)	0,47	0,49	1,51 (0,62–3,64)
NOS3, G894T	GG	35 (0,63)	13 (0,42)	2,63	0,11	2,31 (0,94–5,65)
	GT	17 (0,30)	14 (0,45)	1,32	0,25	0,53 (0,21–1,31)
	TT	4 (0,07)	4 (0,13)	0,25	0,62	0,52 (0,12–2,24)
	GT+TT	21 (0,38)	18 (0,58)	2,63	0,1	0,43 (0,18–1,06)

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.
Note. ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval.

Таблица 4. Распределение частот полиморфных аллелей в исследуемых группах (мультипликативная модель)
Table 4. Distribution of polymorphic alleles' frequencies in the groups (multiplicative model)

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (*n*=56)	Группа 2 (*n*=31)	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
ADD1, G1378T	G	90 (0,80)	53 (0,85)	0,77	0,38	0,70 (0,30–1,62)
	T	22 (0,20)	9 (0,15)			
AGT, T704C	T	78 (0,70)	49 (0,79)	1,34	0,29	0,61 (0,29–1,27)
	C	34 (0,30)	13 (0,21)			
AGT, C521T	C	93 (0,83)	48 (0,77)	0,49	0,48	1,43 (0,66–3,09)
	T	19 (0,17)	14 (0,23)			
AGTR1, A1166C	A	84 (0,75)	40 (0,65)	1,66	0,20	1,65 (0,84–3,24)
	C	28 (0,25)	22 (0,35)			
AGTR2, G1675A	G	83 (0,74)	44 (0,71)	0,07	0,79	1,17 (0,59–2,34)
	A	29 (0,26)	18 (0,29)			
CYP11B2, 344 C/T	C	50 (0,45)	38 (0,61)	**4,45**	**0,035**	0,51 (0,27–0,96)
	T	62 (0,55)	24 (0,39)			

Таблица 4. Окончание
Table 4. The ending

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (*n*=56)	Группа 2 (*n*=31)	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
GNB, C825T	C T	77 (0,69) 35 (0,31)	41 (0,66) 21 (0,34)	0,03	0,85	1,13 (0,58–2,18)
NOS3, 786 T/C	T C	77 (0,69) 35 (0,31)	35 (0,56) 27 (0,44)	2,12	0,15	1,70 (0,89–3,22)
NOS3, G894T	G T	87 (0,78) 25 (0,22)	40 (0,65) 22 (0,35)	2,87	0,091	1,91 (0,97–3,80)

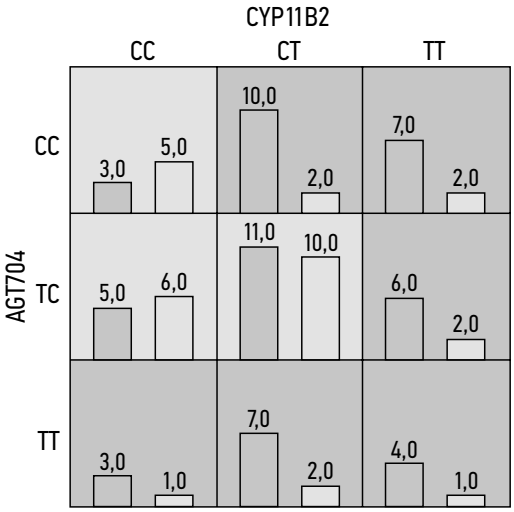


Рис. 1. Двухлокусная модель, отражающая межгенные взаимодействия в развитии диастолической дисфункции: темно-серые квадраты — сочетания, повышающие риск, светло-серые квадраты — сочетания, снижающие риск; столбцы слева — группа 1, столбцы справа — группа 2.
Fig. 1. Two-locus model reflecting intergenic interactions in the development of diastolic dysfunction: dark gray squares are combinations that increase risk, light gray squares are combinations that decrease risk; columns on the left are group 1, columns on the right are group 2.

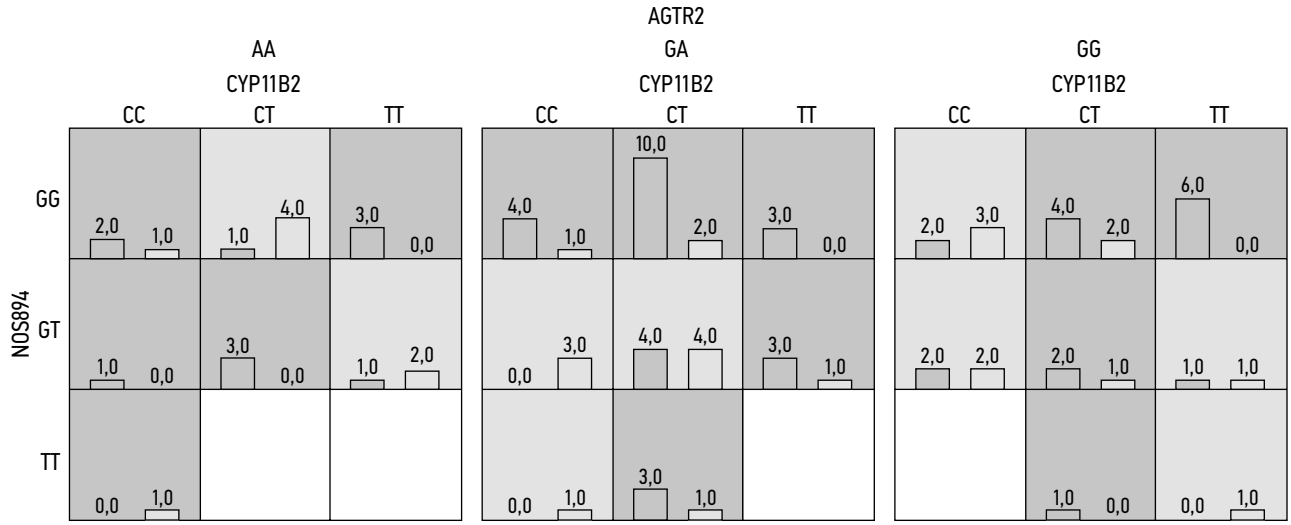


Рис. 2. Трёхлокусная модель, отражающая межгенные взаимодействия в развитии диастолической дисфункции: темно-серые квадраты — сочетания, повышающие риск, светло-серые квадраты — сочетания, снижающие риск; столбцы слева — группа 1, столбцы справа — группа 2.
Fig. 2. Three-locus model reflecting intergenic interactions in the development of diastolic dysfunction: dark gray squares are combinations that increase risk, light gray squares are combinations that decrease risk; columns on the left are group 1, columns on the right are group 2.

синтазу азота 3-го типа, оказалась наиболее эффективной среди трёхлокусных (рис. 2).

Эффективность модели оценена с использованием метода сбалансированной точности предсказаний. Сбалансированная точность достигла 76% (χ^2=22,33, *p* <0,0001, ОШ=10,00, 95% ДИ 3,61–27,67). Чувствительность модели составила 80,4%, специфичность — 71,0%.

Графическое изображение характера взаимодействия полиморфных локусов при ДД у пациенток с АГ представлено на рис. 3.

Для создания модели применялся метод энтропического моделирования [15]. Показатель энтропии отражает степень влияния отдельных генотипов и их комбинаций на проявление клинического фенотипа, при этом

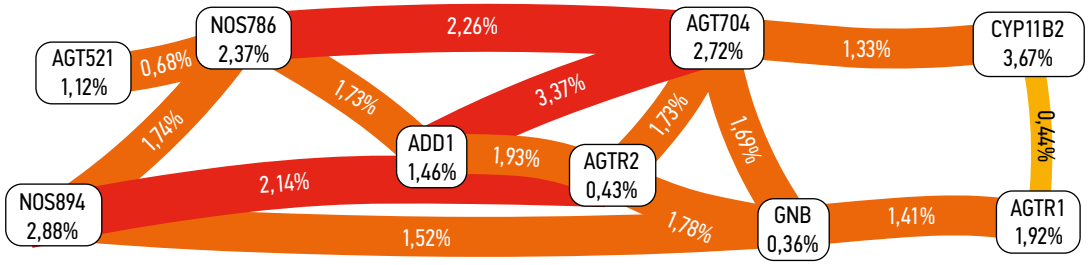


Рис. 3. Граф генетических полиморфизмов (по схеме Фрюхтермана–Рейнгольда). На рёбрах графа представлены значения межгенной энтропии, а на узлах — значения энтропии для каждого отдельного гена.
Fig. 3. Graph of genetic polymorphisms (Fruchterman-Reingold scheme). The edges of the graph represent the values of intergenic entropy, and the nodes represent the values of entropy for each individual gene.

наибольшее воздействие оказывают показатели с самым высоким уровнем энтропии.

При оценке энтропии установлено, что наиболее весомый вклад в развитие ДД вносит полиморфизм 344C/T (rs1799998) гена *CYP11B2* (I=3,67 %). Наибольшим синергичным эффектом обладают комбинации полиморфизма G1378T (rs4961) гена *ADD1*, полиморфизма T704C (rs699) гена *AGT* (I=3,37%), полиморфизма T704C (rs699) гена *AGT* и полиморфизма 786 T/C (rs2070744) гена *NOS3* (I=2,26%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании продемонстрировано влияние межгенных взаимодействий на развитие ДД, выявлены наиболее значимые. Для оценки риска развития ДД построены двух- и трёхлокусные модели.

Исследования, посвящённые оценке влияния полиморфизмов генов РААС на развитие ДД и АГ многочисленны, однако эти исследования посвящены изучению влияния каждого полиморфизма РААС отдельно, без учёта межгенных взаимодействий. При этом клинический фенотип формируется под действием множества генетических и средовых факторов, что приводит к снижению роли каждого отдельного полиморфизма [16].

Обсуждение основного результата исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в основе которой и лежит ДД, является полигенным заболеванием. Исследование полиморфизмов и взаимодействий между генами может значительно углубить наше понимание этиологии и патофизиологических механизмов ХСН. Это, в свою очередь, позволит более эффективно выявлять группы риска, а также разрабатывать индивидуализированные меры профилактики и лечения, адаптированные к конкретным генетическим особенностям пациенток [17].

Достоверно известно, что изменение формы ЛЖ происходит по причине гипертрофии кардиомиоцитов, гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия, что со временем приводит к увеличению массы и объёма нормальных структур сердца [18]. Установлено, что развитие разных типов ремоделирования связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с влиянием на сердце многочисленных нейрогуморальных факторов, степень активности которых может быть генетически детерминирована [19]. Так, ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE) найден на 17-й хромосоме человека. Самый изученный его полиморфизм представлен инсерцией либо делецией 287 пар нуклеотидов, что детерминирует примерно 47% вариабельности уровня ангиотензин-превращающего фермента в плазме и ассоциируется с проявлениями АГ, гипертрофической кардиомиопатии, ишемической болезни сердца. Известно, что генотип D/D является фактором риска внезапной сердечной смерти и ассоциирован с развитием более выраженной гипертрофии ЛЖ [20]. Одно из исследований продемонстрировало, что при сравнении частоты распределения генотипов и аллелей соответствующих генов достоверно более часто у больных АГ встречаются аллель С полиморфного маркёра T704C гена *AGT*, генотип AA и аллель A полиморфного маркёра G1675A гена *AGTR2* [21].

Результаты текущего исследования находят подтверждение в ранее опубликованных данных. В частности, работа T. Kuznetsova и соавт. продемонстрировала значительную роль полиморфизма ADD1 в развитии ДД. Интересно, что эта связь проявляется более явно у молодых людей, у которых влияние долгосрочных экологических факторов и процессов старения менее выражено, что позволяет лучше различать генетические влияния [22].

Полиморфизм Gly460Trp гена *ADD1* ассоциирован с увеличением относительной толщины стенки ЛЖ у европеоидов [23]. Однонуклеотидный полиморфизм rs16860760, rs389566 и rs5186 гена *AGTR1* связаны с ДД у пациентов с ХСН [24]. Полиморфизм AT1 A1166C может играть важную роль в определении генетической восприимчивости к дисфункции ЛЖ [25].

Полиморфизм NOS3-786T>C связан с повышенным риском смертности у пациентов с ХСН, что подчёркивает важность генетических факторов в определении прогноза заболевания [26]. Генотип *NOS3* влияет на артериальное давление и ремоделирование ЛЖ [27]. Полиморфизм NOS3-786 C/T rs2070744 при дилатационной

кардиомиопатии может служить маркёром более быстрого прогрессирования ХСН [28].

Значительный интерес представляет изучение не только влияния отдельных полиморфизмов, но и межгенных взаимодействий в формировании ДД. Построенные нами модели могут способствовать более раннему выявлению групп риска формирования ДД и персонифицировать в этих группах профилактические и лечебные меры.

Ограничения исследования

Ограничения нашего исследования связаны с небольшой мощностью выборки, отсутствием данных по смежным однонуклеотидным полиморфизмам, которые также актуальны для изучения в отношении фенотипа ДД. Ввиду небольшого объёма выборки некоторые различия могли быть не обнаружены. В нашем исследовании не изучались ген-средовые взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование вклада генетических факторов в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и оценка их клинической значимости могут способствовать разработке новых алгоритмов диагностики, профилактики и терапии, учитывающих индивидуальные генетические характеристики пациентов. Проведённый мультилокусный анализ и созданная прогностическая модель для диагностики ДД, основанная на сочетании нескольких полиморфных вариантов генов, могут способствовать более раннему выявлению групп риска формирования ДД и позволить персонализировать профилактические и лечебные подходы для этих групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Гренадерова М.А. — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи (раздел «Обсуждение»); Изможерова Н.В. — обсуждение результатов, финальное редактирование текста; Шамбатов М.А. — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи (главы материалы и методы, результаты), статистическая обработка; Кудрявцева Е.В. — проведение молекулярно-генетического исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов; Зорников Д.Л. — проведение молекулярно-генетического исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; Попов А.А. — обсуждение результатов, написание статьи (глава «Обсуждение»), финальное редактирование текста; Вихарева А.А. — обсуждение результатов, финальное редактирование текста; Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Бехтер А.А. — проведение молекулярно-генетического исследования, обсуждение результатов.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (протокол №7 от 21.10.2022 г.).

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Grenaderova M.A. — research concept, search and selection of sources, discussion of results, writing the article (results discussion section); Izmozherova N.V. — discussion of results, final editing of the text; Shambatov M.A. — research concept, search and selection of sources, discussion of results, writing the article (materials and methods, results sections), statistical analysis; Kudryavtseva E.V. — conducting molecular genetic research, search and selection of sources, discussion of results; Zornikov D.L. — conducting molecular genetic research, search and selection of sources, discussion of results, writing the article, final editing of the text; Popov A.A. — discussion of results, writing the article (discussion section), final editing of the text; Vikhareva A.A. — discussion of results, final editing of the text; Kornilov D.O., Tryapitsyn M.A., Simarzina V.M., Bekhter A.A. — conducting molecular genetic research, discussion of results.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 7 dated October 21, 2022).

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet.* 2021;398(10296):249–261. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

3. Menick DR, Li MS, Chernysh O, et al. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2013;961:125–135. doi: 10.1007/978-1-4614-4756-6_11

4. Scurrah K, Lamantia A, Ellis JA, Harrap S. Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families. *J Hypertens.* 2016;34(1):e68-e69. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001595

5. Valencia DM, Naranjo CA, Parra MV, et al. Association and interaction of AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R and PTGS2 genes on the risk of hypertension in Antioquian population. *Biomedica.* 2013;33(4):598–614. doi: 10.7705/biomedica.v33i4.1489 EDN: SQYXOJ

6. Savinkova IA, Zavarin VV, Mazur IC. Genetic polymorphism in pathogenesis of arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (review of literature). *Verkhnevolzhsky Medical Journal.* 2012;10(2):16–21. EDN: PAJWCV

7. Maamor NH, Ismail J, Malek KA, et al. AGT, CYP11B2 & ADRB2 gene polymorphism & essential hypertension (HT): A meta-analysis. *Indian J Med Res.* 2024;159(6):619–626. doi: 10.25259/ijmr_520_23

8. Lozinskii SE. Prediction of effectiveness of antihypertensive treatment in patients with consideration of the role of polymorphisms of angiotensin receptors ATR1. *Kardiologiia.* 2013;53(11):49–54. EDN: ROFEYF

9. Abdullaeva GZh, Tursunova NB, Trutneva EI, et al. The antiremodeling efficiency of indapamide associated with C344T-polymorphism of CYP11B2

gene in uzbek patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus.* 2015;39(2):117–127. EDN: TTZYHF
10. Liu Y, Kong X, Jiang Y, et al. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C93 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *Int J Hypertens.* 2022;2022:7677252. doi: 10.1155/2022/7677252
11. Dong H, Wang FZ, Shi K, et al. Association of Cytochrome P450 2C93 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms With the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *Am J of Hypertens.* 2021;34(1):121. doi: 10.1093/ajh/hpaa134
12. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
13. P 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013
15. Motsinger A, Ritchie MD. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies. *Human Genomics.* 2007;2(5):318–328. doi: 10.1186/1479-7364-2-5-318
16. Kovalev VV, Kudryavtseva EV, Milyaeva NM, Belomestnov SR. Great obstetric syndromes: "gordian knot" of genetic networks. *Ural Medical Journal.* 2018;(13):40–47. doi: 10.25694/URMJ.2018.13.45
17. Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Assotsiirovannye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnostyu geneticheskie polimorfizmy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2024;26(2):275–288. doi: 10.17816/brmma609539 EDN: OTEHHZ
18. Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. *Physiol Rev.* 1999;79(1):215–262. doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.215
19. Kuzmina S, Mutafyan O.A, Larionova V.I. Renin-angiotensin aldosterone system gene polymorphism and arterial hypertension in children. *Arterialnaya gipertenziya.* 2009;4:475–480. EDN: LATBPX
20. Stepanov VA, Puzyrev KV, Spiridonova MG, et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase genes in people with arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, and hypertrophic cardiomyopathy. *Genetika.* 1998;34(11):1578–1581.
21. Drobotya NV, Arutyunyan LV, Pirozhenko AA. The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy. *Consilium Medicum.* 2017;19(5):26–30. EDN: ZGBOOJ
22. Kuznetsova T, Citterio L, Herbots L, et al. Effects of genetic variation in adducin on left ventricular diastolic function as assessed by tissue Doppler imaging in a Flemish population. *J Hypertens.* 2008;26(6):1229–1236. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f97dcd
23. Chauhan K, Devereux RB, Rao D, et al. Adducin 1 (alpha) Gly460Trp variant is associated with left ventricular geometry in Caucasians and African Americans: The HyperGEN Study. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2010;1(4):367–376.
24. Wu CK, Tsai CT, Chang YC, et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure. *J Hypertens.* 2009;27(3):502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a
25. Mishra A, Srivastava A, Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J.* 2015;67(3):214–221. doi: 10.1016/j.ihj.2015.04.013
26. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3-786T>C) Genetic Polymorphism in Chronic Heart Failure: Effects of Mutant -786C allele on Long-term Mortality. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(4):420–428. doi: 10.6515/acs20161215b
27. Oliveira RVM, Albuquerque FN, Duque GS, et al. Heart failure and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism frequency variations within ancestries. *Nitric Oxide.* 2018;73:60–65. doi: 10.1016/j.niox.2017.05.006
28. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Misztal M, et al. Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies. *Int J Cardiol.* 2016;221:1073–1080. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.150

ОБ АВТОРАХ

*** Изможерова Надежда Владимировна,** д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Гренадерова Мария Александровна;
ORCID: 0009-0000-8804-606X;
eLibrary SPIN: 6417-5816;
e-mail: m.a.grenaderova@yandex.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Шамбатов Мураз Акбар оглы, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Зорников Данила Леонидович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9132-215X;
eLibrary SPIN: 8119-6035;
e-mail: zornikovdl@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Nadezhda V. Izmozherova,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 3 Repin st, Yekaterinburg, Russia, 620028;
ORCID: 0000-0001-7826-9657;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Mariya A. Grenaderova;
ORCID: 0009-0000-8804-606X;
eLibrary SPIN: 6417-5816;
e-mail: m.a.grenaderova@yandex.ru

Elena V. Kudryavtseva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-2797-1926;
eLibrary SPIN: 7232-3743;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Muraz A. Shambatov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7312-415X;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: shambatovma@gmail.com

Danila L. Zornikov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-9132-215X;
eLibrary SPIN: 8119-6035;
e-mail: zornikovdl@yandex.ru

Попов Артём Анатольевич, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Вихарева Анна Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5951-2110;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: anna1993vi@gmail.com

Корнилов Даниил Олегович;
ORCID: 0000-0001-5311-1247;
eLibrary SPIN: 2145-8065;
e-mail: danilovkornil@gmail.com

Тряпицын Михаил Андреевич;
ORCID: 0009-0008-2647-8607;
eLibrary SPIN: 4848-4198;
e-mail: averson2016@yandex.ru

Симарзина Вероника Михайловна;
ORCID: 0009-0001-0855-2163;
eLibrary SPIN: 1598-6507;
e-mail: simarzina.vm@gmail.com

Бехтер Алексей Андреевич;
ORCID: 0009-0008-6036-2499;
eLibrary SPIN: 4679-1370;
e-mail: alekseybekhter010802@gmail.com

Artem A. Popov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6216-2468;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Anna A. Vikhareva, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5951-2110;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: anna1993vi@gmail.com

Daniil O. Kornilov;
ORCID: 0000-0001-5311-1247;
eLibrary SPIN: 2145-8065;
e-mail: danilovkornil@gmail.com

Mikhail A. Tryapitsyn;
ORCID: 0009-0008-2647-8607;
eLibrary SPIN: 4848-4198;
e-mail: averson2016@yandex.ru

Veronika M. Simarzina;
ORCID: 0009-0001-0855-2163;
eLibrary SPIN: 1598-6507;
e-mail: simarzina.vm@gmail.com

Aleksey A. Bekhter;
ORCID: 0009-0008-6036-2499;
eLibrary SPIN: 4679-1370;
e-mail: alekseybekhter010802@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS639933 EDN: EOBWLW

Блокада левой ножки на фоне ишемической болезни сердца: в поиске новых электрокардиографических маркеров

Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, А.В. Григорьева, Д.Р. Капитонова, Г.А. Хайретдинова

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) — классический пример электрокардиограммы (ЭКГ), неинформативной в контексте традиционных критериев ишемии миокарда. Длительность *QRS* — ЭКГ-маркер желудочковой диссинхронии, использующийся для прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Фрагментация *QRS* (f*QRS*) — менее изученный ЭКГ-показатель рубцовых изменений миокарда, представляющийся негативным предиктором течения коронарной патологии — повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций, смертности — при ишемической болезни сердца (ИБС) и узких *QRS*-комплексах. Работы, посвящённые оценке f*QRS* в уширенных комплексах, единичны.

Цель. Провести сравнительный анализ клинических, инструментальных и эпидемиологических характеристик пациентов с ИБС и ПБЛНПГ с учётом f*QRS*.

Материалы и методы. В исследование включены 45 пациентов стационара в возрасте 76±8 лет с диагностированной ИБС. Основная группа — 10 человек с f*QRS*, контрольная — 35 без f*QRS*. На первом этапе (2018–2019 гг.) оценены клинико-анамнестические, электрокардиографические и эхокардиографические (глобальная и региональная сократимость миокарда левого желудочка) данные, на втором (2024 г.) — проанализирована медицинская документация единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

Результаты. В основной группе продемонстрированы большая продолжительность интервала *QT*c (463 мс против 433 мс в контрольной группе, *p*=0,028), комплекса *QRS* (160 мс против 120 мс, *p*=0,009) и несколько меньшие значения фракции выброса (ФВ) — 34,2±14,4% против 42,8±13,9%, *p*=0,063. Группы различались по тяжести ХСН (*p*=0,043), стадия 2Б отмечалась у 80% пациентов основной группы и 49% — контрольной. Медиана числа фрагментированных отведений составила 4,5. Частота госпитализаций по кардиологическому профилю оказалась несколько выше в основной группе (*p*=0,061). Зарегистрировано 27 летальных исходов, большинство — от внесердечных причин. Вследствие прогрессирования ХСН скончалось 30% пациентов основной группы и 17,1% — контрольной. Структура смертности между группами существенно не различалась.

Заключение. Регистрация f*QRS* на ЭКГ сопровождается дальнейшим уширением комплекса *QRS* и удлинением интервала *QT*c у лиц с ПБЛНПГ, тенденцией к снижению ФВ левого желудочка и росту числа профильных госпитализаций, утяжелением стадии ХСН, что может быть учтено при разработке прогностических моделей в популяции пациентов с ИБС и исходно деформированными *QRS*-комплексами.

Ключевые слова: электрокардиограмма; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; уширенный QRS; блокада левой ножки; фрагментация *QRS*; интервал *QT*; фракция выброса.

Как цитировать:
Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Григорьева А.В., Капитонова Д.Р., Хайретдинова Г.А. Блокада левой ножки на фоне ишемической болезни сердца: в поиске новых электрокардиографических маркеров // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 45–52. DOI: 10.17816/CS639933 EDN: EOBWLW

Рукопись получена: 28.10.2024 **Рукопись одобрена:** 19.03.2025 **Опубликована online:** 23.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS639933 EDN: EOBWLW

Left Bundle Branch Block in Coronary Artery Disease: Toward Novel Electrocardiographic Markers

Yuri N. Fedulaev, Irina V. Makarova, Alisa V. Grigorieva, Dzhamilya R. Kapitonova, Gulfiya A. Khairetdinova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Complete left bundle branch block is a classic example of an electrocardiogram that is non-informative when assessed using conventional criteria for myocardial ischemia. *QRS* duration is an established electrocardiographic marker of ventricular dyssynchrony and is used to predict the clinical course of chronic heart failure. Fragmented *QRS*, a less studied electrocardiographic parameter that reflects myocardial scarring, has emerged as a negative prognostic marker in coronary artery disease, being associated with recurrent cardiovascular events, hospitalizations, and mortality in patients with narrow *QRS* complexes. However, data on the value of fragmented *QRS* in the setting of wide *QRS* complexes remain limited.

AIM: To conduct a comparative analysis of the clinical, instrumental, and epidemiologic characteristics of patients with coronary artery disease and complete left bundle branch block, with consideration of the fragmented *QRS* presence.

MATERIALS AND METHODS: The study included 45 hospitalized patients with coronary artery disease (mean age 76±8 years). The main group consisted of 10 patients with fragmented *QRS*, and the control group included 35 patients without fragmented *QRS*. At the first stage (2018–2019), clinical history, electrocardiographic parameters, and echocardiographic characteristics (global and regional left ventricular contractility) were assessed. At the second stage (2024), medical records were analyzed using the Unified Medical Information and Analytical System.

RESULTS: Patients in the main group had longer *QT*c intervals (463 vs 433 ms in the control group; *p*=0.028), wider *QRS* complexes (160 vs 120 ms; *p*=0.009), and slightly lower left ventricular ejection fraction (34.2±14.4% vs 42.8±13.9%; *p*=0.063). The groups differed significantly in the severity of chronic heart failure (*p*=0.043), with stage 2B CHF (CHF was assessed using the Strazhesko classification which is commonly applied in clinical practice in Eastern Europe and Russia) observed in 80% of the main group vs 49% of the control group. The median number of fragmented leads was 4.5. Cardiovascular-related hospitalizations were slightly more frequent in the main group (*p*=0.061). A total of 27 deaths were recorded, most due to noncardiac causes. Death due to progression of chronic heart failure occurred in 30% of the main group and 17.1% of the control group. There were no significant differences in the mortality structure between groups.

CONCLUSION: The presence of fragmented *QRS* complexes on electrocardiogram in patients with complete left bundle branch block is associated with further *QRS* widening and *QT*c prolongation, a trend toward reduced left ventricular ejection fraction, increased frequency of cardiovascular-related hospitalizations, and progression of heart failure severity. These findings may be considered in the development of prognostic models for patients with coronary artery disease and initially abnormal *QRS* complexes.

Keywords: electrocardiography; coronary artery disease; heart failure; wide *QRS*; left bundle branch block; *QRS* fragmentation; *QT* interval; ejection fraction.

To cite this article:
Fedulaev YuN, Makarova IV, Grigorieva AV, Kapitonova DR, Khairetdinova GA. Left Bundle Branch Block in Coronary Artery Disease: Toward Novel Electrocardiographic Markers. *CardioSomatics.* 2025;16(1):45–52. DOI: 10.17816/CS639933 EDN: EOBWLW

Submitted: 28.10.2024 **Accepted:** 19.03.2025 **Published online:** 23.03.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения ритма и проводимости являются частыми спутниками ишемической болезни сердца (ИБС), затрудняя адекватную диагностику, ухудшая качество жизни, течение и прогноз заболевания. Классическим примером электрокардиограммы (ЭКГ), неинформативной в контексте традиционных критериев ишемии миокарда, считается полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Её регистрация *de novo* может выступать в качестве критерия острого коронарного синдрома, в то время как существовавшая ранее блокада может как указывать на многососудистое поражение коронарных артерий, так и иметь неишемическое происхождение [1, 2].

Длительность *QRS*-комплексов является наиболее известным количественным ЭКГ-маркером, отражающим желудочковую диссинхронию в рамках внутрижелудочковых блокад и использующимся для прогнозирования течения сердечной недостаточности и определения показаний к ресинхронизирующей терапии [3, 4]. Фрагментация *QRS* (f*QRS*) — менее изученный ЭКГ-показатель, связанный с локальными рубцовыми изменениями миокарда у лиц с органической патологией сердца. Первоначально критерии были разработаны для узких *QRS*-комплексов синусового ритма и апробированы на пациентах с верифицированной ИБС [5]. В данной когорте f*QRS* проявляла себя в качестве одного из негативных предикторов течения коронарной патологии — повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций, общей и сердечно-сосудистой смертности [6–9]. Однако следует отметить, что работы, посвящённые возможностям оценки f*QRS* в уширенных комплексах (желудочковые экстрасистолы, стимулированные комплексы, внутрижелудочковые блокады), единичны [10–13].

Удлинение интервала *QT* — ещё один фактор неблагоприятного прогноза у кардиологических пациентов. На практике чаще используют производный показатель, нормированный на частоту сердечных сокращений (ЧСС), — корригированный интервал *QT* (*QT*c). К использованию предлагаются как традиционные формулы (Bazett, Framingham), так и формулы, разработанные с поправкой на длительность *QRS* [14, 15].

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинико-инструментальных и эпидемиологических (обращаемость в поликлиническое звено, госпитализации, летальность) характеристик пациентов с ИБС и ПБЛНПГ в зависимости от наличия f*QRS* в условиях повседневной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Представлены результаты одноцентрового наблюдательного сплошного ретроспективного исследования, в которое были включены все пациенты кардиологических отделений стационара с ИБС и ПБЛНПГ, соответствующие критериям включения/исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст ⩾60 лет, регистрация ПБЛНПГ на ЭКГ покоя, ранее диагностированная ИБС.

Критерии невключения: наличие ранее имплантированного электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или кардиоресинхронизирующего устройства (СРТ), инфаркт миокарда давностью до 1 месяца. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Условия и продолжительность исследования

В исследование были включены 45 пациентов, проходивших стационарное лечение в условиях кардиологических отделений ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ (в настоящее время — ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова ДЗМ) с марта 2018 по март 2019 г. Регистрация исходов осуществлялась в марте 2024 г. Медиана периода наблюдения составила три года (Q1–Q3: 1–6).

Описание медицинского вмешательства

На первом этапе были оценены клинико-анамнестические данные, ЭКГ и протоколы эхокардиографии (ЭХОКГ), представленные в медицинских картах стационарного больного всех участников исследования (2018–2019 гг.). Анализ ЭКГ включал определение источника ритма, частоты сердечных сокращений, ПБЛНПГ, экстрасистолии, а также продолжительности интервалов *QT*, *QT*c, модифицированного *QT* (*QT*m). Расчёт *QT*c осуществлялся с использованием формулы *Bazett* при синусовой нормосистолии или *Framingham* при синусовой тахикардии или брадикардии, а также при регистрации фибрилляции предсердий [15]. С учётом исходного уширения *QRS* на фоне внутрижелудочковой блокады дополнительно была оценена продолжительность *QT*m по формуле *Bogossian* [14].

В дополнение к стандартному протоколу была определена f*QRS*. Диагностический критерий на фоне уширенных *QRS* включал >2 зазубрин зубца R или S в ⩾2 смежных отведениях (II, III, AVF — нижняя стенка; V_1–V_5 — передняя стенка; I, AVL, V_6 — боковая стенка) [10]. При изучении протоколов ЭХОКГ обращалось внимание на глобальную (фракция выброса [ФВ]) и локальную сократимость левого желудочка.

На втором этапе проведено изучение медицинской документации — протоколов осмотров, ЭКГ, ЭХОКГ, выписных и посмертных эпикризов — в единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС) г. Москвы с момента выписки пациента из стационара до окончания периода наблюдения (март 2024 г.).

Анализ в группах

В зависимости от наличия f*QRS* на ЭКГ покоя, записанных в рамках госпитализации, все участники были ретроспективно разделены на две группы: основную (f*QRS*+, 10 пациентов) и контрольную (f*QRS*-, 35 пациентов).

Методы регистрации исходов

Регистрация исходов осуществлялась посредством изучения медицинской документации, отображённой в ЕМИАС.

Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования рассматривалась смерть от любой причины (в том числе в связи с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии). Дополнительно были проанализированы частота обращений в поликлиническое звено в связи с кардиологическими жалобами и частота профильных госпитализаций.

Этическая экспертиза

Исследование было рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 249 от 17.03.2025 г.).

Статистическая обработка

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи со сложностью прогнозирования количества пациентов с ПБЛНПГ, поступающих в стационар (данный вид нарушений ритма чаще отображается в качестве осложнения основного заболевания — ИБС).

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ осуществлялся в программе IBM SPSS (SPSS Inc., США). Средние значения количественных данных указывались в виде средней ± стандартное отклонение (M±SD) при нормальном распределении или медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3) в случае распределения, отличного от нормального. Нормальность распределения оценивалась по критерию Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ количественных переменных проводился с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни (в зависимости от нормальности распределения), номинальных показателей — с учётом критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считались статистически значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

В исследовании участвовали 45 пациентов, из них 24 (53,3%) — мужского пола. Средний возраст на момент включения составил 76±8 лет. Пациенты из сформированных групп оказались сопоставимы по ключевым клинико-демографическим показателям (табл. 1).

В большинстве случаев (44 из 45 участников) диагноз ИБС был обусловлен ранее перенесённым инфарктом миокарда. Наиболее распространённым нарушением ритма оказалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (51,1%), существенно реже регистрировалась постоянная форма (13,3%). У 7 участников (15,6%) в анамнезе значилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). У каждого второго пациента (51,1%) регистрировалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной ФВ, среднее значение ФВ составило 40,9±14,3%.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики участников исследования
Table 1. Clinical and demographic characteristics of participants

Показатель	f*QRS*+ (*n*=10)	f*QRS*- (*n*=35)	*p*
Возраст, лет	75,8±8,2	76,5±7,9	>0,05
Мужской пол, *n* (%)	4 (40)	20 (57,1)	>0,05
Давность инфаркта миокарда, лет	9 (6–15)	14 (10–20)	>0,05
Фибрилляция предсердий, *n* (%)	5 (50)	24 (68,6)	>0,05
В том числе пароксизмальная форма	5 (50)	18 (51,4)	>0,05
Желудочковая экстрасистолия, *n* (%)	4 (40)	9 (25,7)	>0,05
ХСН со сниженной ФВ, *n* (%)	7 (70)	16 (45,7)	>0,05
ХСН с промежуточной ФВ, *n* (%)	1 (10)	6 (17,1)	>0,05
ОНМК в анамнезе, *n* (%)	1 (10)	6 (17,1)	>0,05

Примечание. Количественные показатели представлены в виде M±SD или Me (Q1–Q3) с учётом нормальности распределения. Номинальные показатели представлены в виде *n* (%). Наличие фрагментации обозначается как f*QRS*+, отсутствие — f*QRS*-. f*QRS* — фрагментация *QRS*, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.
Note. The quantitative values are presented as M±SD or Me (Q1–Q3), taking into account the normality of distribution. The nominal values are marked as *n* (%). The presence of *QRS* fragmentation — f*QRS*+, the absence — f*QRS*-. f*QRS* — *QRS*-fragmentation, ХСН — chronic heart failure, ФВ — ejection fraction, ОНМК — acute cerebrovascular accident.

Основные результаты исследования

Нами были проанализированы ЭКГ покоя всех участников. Синусовый ритм регистрировался по крайней мере на одной ЭКГ в 80% случаев, у оставшихся пациентов на протяжении госпитализации сохранялась фибрилляция предсердий. Желудочковая экстрасистолия была выявлена у 13 участников (28,9%). ПБЛНПГ носила преходящий характер в 17,7% случаев (*n*=8).

f*QRS* была диагностирована на ЭКГ 10 пациентов, сформировавших основную группу. Наиболее частой локализацией оказалась боковая стенка левого желудочка (*n*=6), у 4 участников исследования f*QRS* имела распространённый характер, простираясь на две стенки (переднебоковая, нижнебоковая локализации). Медиана количества фрагментированных отведений составила 4,5 (Q1–Q3: 4–6). В обобщённом виде сведения о характеристиках f*QRS* представлены на рис. 1.

В изучаемой выборке средняя продолжительность интервалов *QT*, *QT*c и *QT*m составила 395±43, 439±38 и 330±42 мс соответственно. Медиана длительности *QRS* в комплексах базового ритма оказалась равной 120 (Q1–Q3: 120–140) мс.

В группе f*QRS*+ средние значения интервалов *QT*c оказались выше, чем в группе f*QRS*- (463 мс против 433 мс, *p*=0,028). Значимых различий между группами в отношении *QT*m выявлено не было (*p* >0,05). Медиана длительности *QRS* составила 160 мс в основной группе и 120 мс — в контрольной, различия были статистически значимыми (*p*=0,009) (табл. 2).

Средние значения ФВ левого желудочка оказались несколько ниже в основной группе (34,2±14,4% против 42,8±13,9% в контрольной группе, *p*=0,063). При сравнении групп по стадиям ХСН были отмечены существенные различия (*p*=0,043) (рис. 2).

В обеих группах преобладала ХСН с застоем по обоим кругам кровообращения — 2Б стадии (80% случаев основной группы и 49% — контрольной), при этом у каждого второго пациента контрольной группы регистрировалась ХСН I–IIA стадии.

В течение периода наблюдения участники из основной группы несколько чаще госпитализировались в отделения кардиологического профиля (медиана госпитализаций

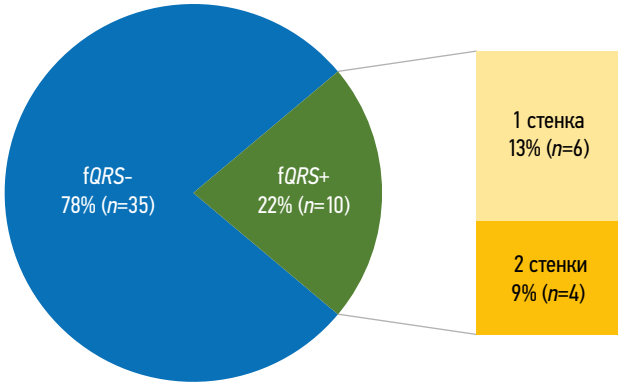


Рис. 1. Качественные характеристики фрагментации *QRS*-комплексов. Наличие фрагментации обозначается как f*QRS*+, отсутствие — f*QRS*-. f*QRS* — фрагментация *QRS*.
Fig. 1. The qualitative characteristics of *QRS*-fragmentation. The presence of *QRS* fragmentation — f*QRS*+, the absence — f*QRS*-. f*QRS* — *QRS*-fragmentation.

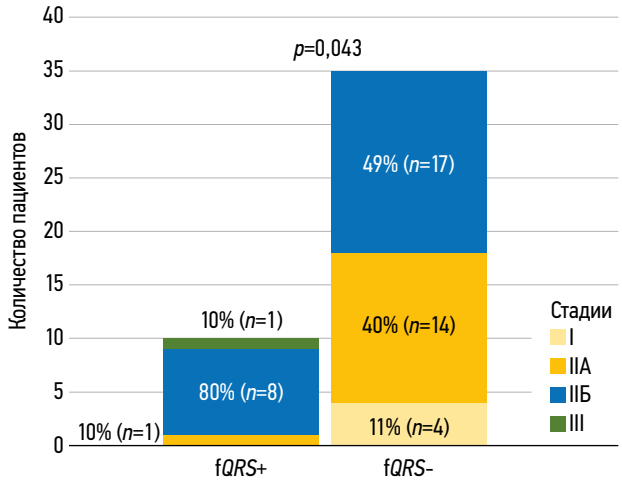


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям хронической сердечной недостаточности (классификация Стражеско–Василенко) в зависимости от фрагментации *QRS*. Группа с фрагментацией *QRS* — f*QRS*+, без фрагментации — f*QRS*-. По оси ординат указано количество пациентов.
Fig. 2. The distribution of patients by chronic heart failure stages (Strazhesko-Vasilenko classification) depending on *QRS* fragmentation. The group with *QRS* fragmentation — f*QRS*+, the group without — f*QRS*-. At the y-axis — the number of patients.

Таблица 2. Значения основных ЭКГ-показателей с учётом фрагментации *QRS*
Table 2. The values of main ECG-parameters according to *QRS* fragmentation

Показатель	f*QRS*+ (*n*=10)	f*QRS*- (*n*=35)	*p*
Интервал *QT*, мс	402±42	393±44	>0,05
Интервал *QT*c, мс	463±51	433±32	0,028
Интервал *QT*m, мс	329±41	331±43	>0,05
Комплекс *QRS*, мс	160 (120–160)	120 (120–140)	0,009

Примечание. Количественные показатели представлены в виде M±SD или Me (Q1–Q3) с учётом нормальности распределения. Наличие фрагментации обозначается как f*QRS*+, отсутствие — f*QRS*-. *QT*c — корригированный интервал *QT*, *QT*m — модифицированный интервал *QT*.
Note. The quantitative values are presented as M±SD or Me (Q1–Q3), taking into account the normality of distribution. The presence of *QRS* fragmentation — f*QRS*+, the absence — f*QRS*-. *QT*c — corrected *QT* interval, *QT*m — modified *QT* interval.

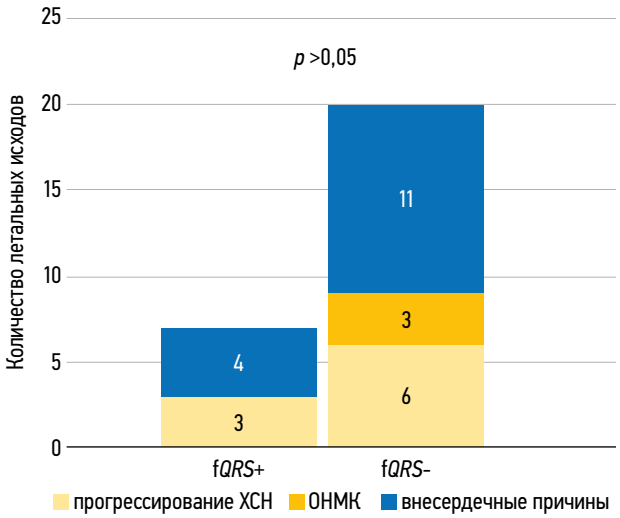


Рис. 3. Структура летальных исходов в группах. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Группа с фрагментацией *QRS* обозначена как f*QRS*+, группа без фрагментации — f*QRS*-. По оси ординат указано абсолютное количество летальных исходов.
Fig. 3. The structure of lethal outcomes in groups. ОНМК — acute cerebrovascular accident, ХСН — chronic heart failure. The group with *QRS* fragmentation is named f*QRS*+, the group without fragmentation — f*QRS*-. At the y-axis — the number of lethal outcomes.

составила 3,5 в основной группе и 2 — в контрольной), различия приближались к статистически значимым (p=0,061). Троим пациентам со сниженной ФВ (одному — с распространённой фрагментацией по 7 отведениям и двоим — без f*QRS*) в рамках первичной профилактики внезапной смерти был установлен СРТ-Д (ресинхронизатор сердечной деятельности с функцией дефибриллятора).

Частота обращений в поликлиническое звено в связи с кардиологическими жалобами существенно не различалась между группами, медиана количества обращений составила 2 (1–23) в основной группе и 7 (2–14,5) — в контрольной, p >0,05.

За время наблюдения 27 пациентов скончались (из них 7 — в основной группе). Средний возраст участников на момент смерти составил 81 год. Структура летальных исходов представлена на рис. 3.

Из представленных диаграмм следует, что большинство (n=15) фатальных исходов в обеих группах было связано с некардиальными причинами. Сердечно-сосудистая смертность оказалась обусловлена прогрессированием ХСН (n=9, из них 3 — в основной группе) и развитием ОНМК (n=3, все из контрольной группы). Значимых различий в отношении причин летальных исходов между группами выявлено не было (p >0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

В одной из первых работ, посвящённых клинической оценке f*QRS*, параметр был рассмотрен в качестве одного из маркеров замедления процессов деполяризации в зоне, окружавшей рубцовую ткань миокарда желудочков. По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), чувствительность f*QRS* узких комплексов существенно превзошла чувствительность патологических зубцов Q в диагностике постинфарктного кардиосклероза (85,6% против 36,3%) [5]. Недавнее исследование, опубликованное в 2022 г., подтвердило информативность f*QRS* в выявлении рубцовых изменений миокарда у пациентов с ИБС (чувствительность — 84,4%), при этом в анализ включались ЭКГ как с узкими, так и с уширенными *QRS*-комплексами (медиана длительности *QRS* — 100 мс), без детализации соотношения между данными группами и вида внутрижелудочковых блокад [16]. Результаты систематического обзора с метаанализом, включившего 8 исследований за 2006–2014 гг., указали на меньшую чувствительность f*QRS* — 68%, однако затрагивали лишь публикации по узким *QRS*-комплексам [17].

В нашем исследовании f*QRS* была выявлена только у 22,2% пациентов с ИБС, при этом впервые была рассмотрена лишь одна морфология уширенных *QRS* — по типу ПБЛНПГ, что не позволяет сопоставить информативность f*QRS* и традиционных ЭКГ-критериев рубцовых изменений — патологических зубцов *Q* и слабого нарастания зубца *R*, с одной стороны, и объясняет потенциальный интерес к данному ЭКГ-маркеру — с другой. Следует отметить, что в группе f*QRS*+ отмечалась не только большая продолжительность комплексов *QRS* (160 мс против 120 мс в контрольной группе), предполагающая дальнейшее замедление процессов деполяризации, но и интервала *QT*c — одного из ключевых маркеров нарушения реполяризации и электрической нестабильности миокарда желудочков. Результаты недавно опубликованного исследования «случай — контроль» продемонстрировали более частую регистрацию f*QRS* (42,4% против 23,8%, p <0,001), расширения *QRS* (9,5% против 2,7%, p <0,001) и удлинения интервала *QT*c (25,7% против 11,1%, p <0,001) у пациенток с ВСС ишемического генеза в сравнении с лицами со стабильной ИБС. Однако при выявлении полных внутрижелудочковых блокад ЭКГ исключались из дальнейшего анализа [18].

Особый интерес представляет возможность сопоставления f*QRS* с ФВ — общепризнанным прогностическим показателем течения ИБС. В исследовании М.С. Гордеевой и соавт. f*QRS* рассматривается как один из маркеров умеренного снижения ФВ у пациентов с ХСН как ишемического, так и неишемического происхождения [19]. В нашей выборке оказалось лишь 7 участников с ХСН с промежуточной ФВ (1 — в группе f*QRS*+), при этом в основной группе были получены несколько более низкие значения ФВ, что позволяет предполагать перспективность дальнейшего изучения показателя у лиц с систолической дисфункцией и ПБЛНПГ.

Тяжесть ХСН и частота повторных госпитализаций оказались несколько выше в группе f*QRS*+, что согласуется с ранее опубликованными результатами, полученными в отношении

пациентов с ИБС и узкими *QRS*-комплексами базового ритма. Отчасти это может объясняться распространённостью, то есть количеством фрагментированных отведений (медиана — 4,5 отведения) — ещё одним предиктором частых госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [8].

В структуре общей смертности преобладала смерть от несердечных причин, 30% пациентов из основной и 17,1% из контрольной группы скончались вследствие прогрессирования ХСН (p >0,05), что в рамках нашего исследования не позволяет судить об ассоциации f*QRS* с фатальными сердечно-сосудистыми исходами. Однако в более крупном исследовании B. Ikitimur и соавт. как ПБЛНПГ, так и f*QRS* оказались в числе независимых предикторов смертности при декомпенсированной ХСН [20].

Клиническое значение нашей работы заключается в демонстрации возможности использования f*QRS* как одного из перспективных прогностических маркеров у кардиологических пациентов с ранее диагностированной ПБЛНПГ. Будущие исследования должны быть направлены на всесторонний анализ ЭКГ-параметров электрической нестабильности миокарда (включая f*QRS*, *QT*c) на фоне уширенных, деформированных *QRS*-комплексов с уточнением их роли в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — повторных инфарктов миокарда, жизнеугрожающих аритмий, срабатываний ИКД, декомпенсации ХСН.

Ограничения исследования

Основными ограничениями настоящего исследования являются малый размер выборки и его одноцентровой наблюдательный характер. Сравнительно низкая частота регистрации f*QRS* в нашей работе не даёт возможность провести сопоставление качественных и количественных характеристик показателя с частотой госпитализаций и негативными исходами. В свою очередь малое количество неблагоприятных (в том числе фатальных) сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения не позволяет судить о прогностической роли f*QRS* в развитии ишемических событий, жизнеугрожающих аритмий и сердечно-сосудистой смертности, смещая акцент в сторону ХСН. В то же время обращает на себя внимание крайне малое количество (n=3) имплантаций СРТ и ИКД, что недостаточно для суждения о целесообразности применения f*QRS* для оптимизации стратегии профилактики внезапной смерти при прогрессировании сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрация f*QRS* на ЭКГ сопровождается дальнейшим уширением комплекса *QRS* и удлинением интервала *QT*c у лиц с ПБЛНПГ, тенденцией к снижению ФВ левого желудочка и росту числа госпитализаций кардиологического профиля, а также утяжелением стадии ХСН, что может быть учтено при разработке прогностических моделей в популяции пациентов с ИБС и исходно деформированными *QRS*-комплексами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Федулаев Ю.Н. — разработка концепции и планирование исследования, утверждение итогового варианта рукописи; Макарова И.В. — сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных; Григорьева А.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Капитонова Д.Р. — сбор и обработка материала, написание текста; Хайретдинова Г.А. — редактирование текста, обобщение результатов исследования. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование было рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 249 от 17.03.2025 г.).

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Fedulaev Yu.N. — developed research concept and planned the study, approved the final version of the manuscript; Makarova I.V. — collected and processed the material, prepared the text, evaluated statistical analysis; Grigorieva A.V. — collected and processed the material, prepared the text; Kapitonova D.R. — collected and processed the material, prepared the text; Khairetdinova G.A. — edited the text, summarized research results. All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No. 249 dated March 17, 2025).

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023; 44(38):3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191

2. Nikus K, Birnbaum Y, Fiol-Sala M, et al. Conduction Disorders in the Setting of Acute STEMI. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):41–49. doi: 10.2174/1573403x16666200702121937

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333

4. Bockeria LA, Stupakov SI. Significance of qrs duration and left bundle

branch block in development and course of congestive heart failure. *Annaly aritmologii.* 2012;9(1):20–24. EDN: PBLUWZ

5. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented *QRS* complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113(21):2495–501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892

6. Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of fragmented *QRS* on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1631–1637. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.046

7. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented *QRS* on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4(11):1385–1392. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.06.024

8. Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, et al. The number of leads with fragmented *QRS* is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;59(1):36–41. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.09.003

9. Vandenberk B, Robyns T, Goovaerts G, et al. Inferior and anterior *QRS* fragmentation have different prognostic value in patients who received an implantable defibrillator in primary prevention of sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2017;243:223–228. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.131

10. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide *QRS* on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(4):258–268. doi: 10.1161/circep.107.763284

11. Del-Carpio Munoz F, Noseworthy PA, Gharacholou SM, et al. Fragmentation of *QRS* complex during ventricular pacing is associated with ventricular arrhythmic events in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(9):1248–1256. doi: 10.1111/jce.13656

12. Peters S. *QRS* fragmentation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and complete right bundle branch block: a risk stratification. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(3):236–239. doi: 10.1177/2048872612453922

13. Parmon EV, Gordeeva MS, Kurilenko TA, Berngardt ER. *QRS* complex fragmentation — an important marker of abnormal depolarization. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;148(8):90–95. doi: 10.15829/1560-4071-2017-8-90-95 EDN: ZHFCRX

14. Bogossian H, Frommeyer G, Ninios I, et al. New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block. *Heart Rhythm.* 2014;11(12):2273–2277. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.026

15. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992;70(7):797–801. doi: 10.1016/0002-9149(92)90562-d

16. Gordeeva MS, Parmon EV, Karlina VA, Ryzhkova DV. Fragmented *QRS* complex as a marker of myocardial fibrosis in patients with coronary artery disease. *Science and Innovations in Medicine.* 2022;7(2):95–102. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-95-102 EDN: LVXZVV

17. Sadeghi R, Dabbagh VR, Tayyebi M, et al. Diagnostic value of fragmented *QRS* complex in myocardial scar detection: systematic review and meta-analysis of the literature. *Kardiol Pol.* 2016;74(4):331–337. doi: 10.5603/KP.a2015.0193

18. Hookana I, Holmström L, Eskuri MAE, et al. Characteristics of women with ischemic sudden cardiac death. *Ann Med.* 2023;55(2):2258911. doi: 10.1080/07853890.2023.2258911

19. Gordeeva MS, Serdiukova IA, Krasichkov AS, Parmon EV. Electrocardiographic signs of impaired depolarization (fragmented *QRS*, early ventricular repolarization, etc.) as markers of left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):15–25. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5113 EDN: URDVSR

20. Ikitimur B, Barman HA, Dogan O, et al. Prognostic significance of addition of electrocardiographic findings to the MAGGIC heart failure risk score. *J Electrocardiol.* 2022;72:102–108. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.03.003

ОБ АВТОРАХ

*** Макарова Ирина Владимировна,** канд. мед. наук;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5127-1300;
eLibrary SPIN: 3525-1775;
e-mail: irina-makarova93@mail.ru

Федулаев Юрий Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4040-2971;
eLibrary SPIN: 2764-7250;
e-mail: kuwert@yandex.ru

Григорьева Алиса Владимировна;
ORCID: 0009-0009-5010-0687;
e-mail: alic.19101999@mail.ru

Капитонова Джамиля Рамизовна;
ORCID: 0009-0006-7519-0701;
eLibrary SPIN: 6806-0062;
e-mail: jam.kapiton@gmail.com

Хайретдинова Гульфия Амировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4908-3591;
eLibrary SPIN: 5620-6080;
e-mail: sportcardio@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Irina V. Makarova,** MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 1 Ostrovityanov st, Moscow, Russia, 117997;
ORCID: 0000-0001-5127-1300;
eLibrary SPIN: 3525-1775;
e-mail: irina-makarova93@mail.ru

Yuri N. Fedulaev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4040-2971;
eLibrary SPIN: 2764-7250;
e-mail: kuwert@yandex.ru

Alisa V. Grigorieva;
ORCID: 0009-0009-5010-0687;
e-mail: alic.19101999@mail.ru

Dzhamilya R. Kapitonova;
ORCID: 0009-0006-7519-0701;
eLibrary SPIN: 6806-0062;
e-mail: jam.kapiton@gmail.com

Gulfiya A. Khairetdinova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4908-3591;
eLibrary SPIN: 5620-6080;
e-mail: sportcardio@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS635911 EDN: AHIJCR

Четыре группы неинфекционных заболеваний в поликлиническом звене здравоохранения: анализ данных медицинских информационных систем

Е.П. Какорина[2], И.В. Самородская[2], В.Н. Ларина[1], В.Г. Ларин[1]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
[2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Всемирная организация здравоохранения для разработки программ профилактики и снижения смертности использует понятие четырёх основных групп неинфекционных заболеваний (НИЗ), ассоциируемых с высоким уровнем смертности.

Цель. Оценка возможностей и проблем использования медицинских информационных систем (МИС) для учёта четырёх групп НИЗ в амбулаторном звене здравоохранения.

Материалы и методы. Персонифицированные обезличенные данные на 86 266 умерших, которые обращались в амбулаторно-поликлинические государственные учреждения Московской области по любому поводу за год до смерти. В анализ включены 4 группы НИЗ: злокачественные новообразования, болезни системы кровообращения (БСК, I00-I99), хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет. Лабораторные и инструментальные исследования, медицинские вмешательства в данном исследовании не выполнялись и не анализировались. Статистический анализ выполнен с использованием программ SPSS 26.0, Microsoft Excel.

Результаты. Сочетание любых двух из анализируемых четырёх групп заболеваний имелись у 17,5%, трёх — у 2,2%, четырёх — у 0,07% пациентов; изолированно одно из четырёх групп зарегистрировано у 48,1%, БСК — у 59,8% (артериальная гипертензия — 38,6%, ишемическая болезнь сердца — 20,1%); злокачественные новообразования — у 15,9%, сахарный диабет — у 12,2%, хроническая обструктивная болезнь лёгких — у 2,1% пациентов. За год до смерти у 67,9% пациентов зарегистрированы заболевания из четырёх групп НИЗ, однако только у половины из них причиной смерти были перечисленные нозологии. Пациенты с указанными НИЗ чаще обращались за медицинской помощью, чем пациенты, не имеющие заболевания (p <0,001). Максимальное количество обращений (38,5±16,2) зарегистрировано у пациентов (средний возраст 70,6±7,7), имевших все четыре группы НИЗ. В среднем на одного пациента зарегистрировано 4,9±4,3 заболевания (кода МКБ-10), что косвенно свидетельствует о мультиморбидности.

Заключение. Каждый третий амбулаторный пациент за год до смерти не имел ни одного заболевания из четырёх анализируемых НИЗ, чаще других регистрировались БСК, что следует учитывать при создании клинических рекомендаций. МИС могут заменить регистры для решения клинических проблем, но отсутствие чётких правил внесения значимых нозологий (например, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) препятствуют их использованию.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения; хроническая обструктивная болезнь лёгких; сахарный диабет; первичное звено здравоохранения; медицинские информационные системы; амбулаторные пациенты.

Как цитировать:
Какорина Е.П., Самородская И.В., Ларина В.Н., Ларин В.Г. Четыре группы неинфекционных заболеваний в поликлиническом звене здравоохранения: анализ данных медицинских информационных систем // CardioСоматика. 2025. Т. 16. № 1. С. 53–61. DOI: 10.17816/CS635911 EDN: AHIJCR

Рукопись получена: 11.09.2024 **Рукопись одобрена:** 03.04.2025 **Опубликована online:** 10.04.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS635911 EDN: AHIJCR

Four Groups of Noncommunicable Diseases in Outpatient Health Care: Analysis of Medical Information System Data

Ekaterina P. Kakorina[2], Irina V. Samorodskaya[2], Vera N. Larina[1], Vladimir G. Larin[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2] Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The World Health Organization uses the concept of four major groups of noncommunicable diseases, which are associated with high mortality rates, to inform prevention and mortality reduction strategies.

AIM: To evaluate the capabilities and limitations of using medical information systems to monitor the four major noncommunicable diseases groups in outpatient health care.

MATERIALS AND METHODS: Depersonalized individual-level data were collected for 86 266 deceased individuals who had sought care for any reason at public outpatient clinics in the Moscow region during the year preceding death. The analysis included four groups of noncommunicable diseases: malignant neoplasms, cardiovascular diseases (ICD-10 codes I00–I99), chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes mellitus. Laboratory and instrumental tests, as well as medical interventions, were not performed or analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS, version 26.0 (IBM Corp) and Microsoft Excel (Microsoft Corp).

RESULTS: A combination of any two of the four analyzed noncommunicable diseases groups was identified in 17.5% of patients; three groups in 2.2%; and all four groups in 0.07%. A single noncommunicable diseases group was recorded in 48.1% of cases. Circulatory system diseases were present in 59.8% of patients, including hypertension in 38.6% and coronary artery disease in 20.1%. Malignant neoplasms were diagnosed in 15.9%, diabetes mellitus in 12.2%, and chronic obstructive pulmonary disease in 2.1%. Within the year preceding death, 67.9% of patients had at least one diagnosis from the four major noncommunicable diseases groups; however, in only half of these cases were these diagnostic categories listed as the underlying cause of death. Patients with any of the four noncommunicable diseases had significantly more frequent outpatient visits compared with those without such conditions (p <0.001). The highest number of visits (38.5±16.2) was observed in patients (mean age, 70.6±7.7 years) with diagnoses from all four noncommunicable diseases groups. On average, 4.9±4.3 ICD-10 codes were recorded per patient, indirectly indicating the presence of multimorbidity.

CONCLUSION: One in three outpatients had no diagnoses from the four analyzed noncommunicable diseases groups in the year preceding death. Circulatory system diseases were the most frequently recorded and should be prioritized in the development of clinical guidelines. Medical information systems have the potential to serve as alternatives to disease registries in addressing clinical challenges; however, the absence of standardized protocols for recording clinically significant conditions (e.g., heart failure, atrial fibrillation) limits their practical utility.

Keywords: circulatory system diseases; chronic obstructive pulmonary disease; diabetes mellitus; primary health care; medical information systems; outpatients.

To cite this article:
Kakorina EP, Samorodskaya IV, Larina VN, Larin VG. Four Groups Of Noncommunicable Diseases in Outpatient Health Care: Analysis of Medical Information System Data. *CardioSomatics.* 2025;16(1):53–61. DOI: 10.17816/CS635911 EDN: AHIJCR

Submitted: 11.09.2024 **Accepted:** 03.04.2025 **Published online:** 10.04.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Первичное звено здравоохранения — важнейшее в структуре оказания медицинской помощи широкому кругу людей разного возраста, обращающихся как по поводу острой и хронической патологии, так и для прохождения профилактических или плановых медицинских осмотров. С точки зрения управления и координации процесса диагностики и лечения пациентов именно врачи первичного звена здравоохранения имеют возможность следовать парадигме «ориентации на цель» — в отличие от «ориентации на заболевание».

В связи со старением населения и определёнными достижениями медицины в области диагностики и лечения наиболее распространённых заболеваний наблюдается тенденция к увеличению количества пациентов с множественной патологией, большинство из которых практически пожизненно наблюдаются в амбулаторных условиях [1].

Неинфекционные заболевания по-прежнему остаются наиболее распространёнными как в мире, так и в нашей стране. В результате этих заболеваний ежегодно умирают более 36 млн человек, из которых 16 млн — преждевременно [2]. В 2011 г. на совещании Организации Объединенных Наций предложена программа по снижению смертности от заболеваний, основанная на модели «4×4» (четырёх основных групп неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хронические обструктивные болезни лёгких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) и четырёх поведенческих факторов риска (употребление табака, вредное употребление алкоголя, нездоровое питание и отсутствие физической активности) [2, 3]. В зарубежной литературе встречается именно этот термин [3, 4], однако в отечественной литературе чаще используется термин «хронические неинфекционные заболевания» (ХНИЗ)[1]. С нашей точки зрения термин «четыре группы НИЗ» более правильный, поскольку в классе болезней системы кровообращения (БСК) довольно много острых заболеваний (инфаркт, инсульт, расслоение аневризмы аорты, тромбоэмболия лёгочной артерии, внезапная сердечная смерть и т. д). В то же время с точки зрения русского языка термин «четыре группы» также не совсем точен, поскольку СД (в отличие от БСК, ЗНО и ХОБЛ) не является группой заболеваний.

Нам не удалось найти исследований, оценивающих распространённость и сочетаемость четырёх групп ХНИЗ, и у нас была возможность провести анализ только по данным, содержащим информацию об обращении в амбулаторно-поликлиническое звено и умерших за год (то есть не было данных обо всех обращавшихся в поликлинику).

В настоящее время большинство отечественных исследований, посвящённых ХНИЗ, выполнены на основании регистров, в которых используются термины и определения, описанные в клинических рекомендациях[1]. В то же время возможности современных медицинских информационных систем (МИС), содержащих комплексные данные о состоянии здоровья больших групп пациентов, для оценки распространённости отдельных заболеваний и их сочетаний используются не полностью. Причина в том, что существует целый ряд проблем, связанных с «переводом» клинических терминов в термины и коды «Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра» (МКБ-10), которая имеет сложную иерархическую структуру, состоящую из классов, групп и отдельных болезней с 3 и 4-значными кодами. Отсутствие синонимичности между клиническими терминами и терминами/кодами МКБ затрудняет оценку заболеваемости, организации мер первичной и вторичной профилактики, создание и ведение регистров. В то же время для разработки стратегии оказания качественной медицинской помощи таким пациентам важно понимать, какие состояния и/или заболевания и их комбинации наиболее часто встречаются у этой категории амбулаторных пациентов, что может помочь планировать мероприятия по определению приоритетов в оказании помощи, профилактике развития осложнений, в разработке руководств и обучении специалистов первичной медико-санитарной помощи.

Учитывая описанные проблемы и указание Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о значимости четырёх групп, мы ограничились анализом только БСК (как синонимом ССЗ, поскольку нет никаких инструкций, какие именно заболевания из класса БСК не относятся к группе ССЗ), ЗНО, СД и ХОБЛ.

Цель исследования — оценка возможностей и проблем использования медицинских информационных систем для учёта четырёх групп неинфекционных заболеваний в амбулаторном звене здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование персонифицированных обезличенных данных на умерших, которые обращались в амбулаторно-поликлинические государственные учреждения (АПУ) Московской области за год до наступления летального исхода. Лабораторные и инструментальные исследования, медицинские вмешательства в данном исследовании не выполнялись и не анализировались.

[1] Drapkina OM, Evstifeeva SE, Shalnova SA, et al. 2022 prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235 EDN: DNBVAT

Условия и продолжительность исследования

Проводился анализ обезличенных персонифицированных данных умерших в течение 2021 г. и обращавшихся в поликлиники Московской области за год до смерти. Исследование выполнено на базе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет).

Описание методологии исследования

У 86 266 человек (18 лет и старше) за год до наступления летального исхода зарегистрированы обращения в АПУ по любому поводу. Причина обращения вносится в МИС в виде кода МКБ-10, которая имеет иерархическую структуру, состоящую из классов, групп и отдельных болезней с 3 и 4-значными кодами.

В МИС регистрируется код и число обращений в АПУ с этим кодом. В анализ включены 4 группы НИЗ как отдельные единица учета:

1. ЗНО (С 0-96).
2. БСК (I00- I99).
3. ХОБЛ (J44).
4. СД (E10-14).

Дополнительно из класса БСК проведена оценка частоты регистрации артериальной гипертензии (АГ: I10-15), ишемической болезни сердца (ИБС: I20-25), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и последствий (I60-64 и I69), церебрального атеросклероза и/или ишемии мозга хронической и/или цереброваскулярной болезни неуточнённой (I67.2, I67.8, I67.9 — учитывалось как 1 единица), сердечной недостаточности (СН: I50), фибрилляции предсердий (ФП: I48), кардиопатии (I42).

Этическая экспертиза

Выполнен анализ таблиц, содержащих обезличенную информацию на умерших, в связи с чем авторами не предусмотрено получение одобрения этического комитета.

Статистическая обработка

Статистический анализ выполнен с использованием программ SPSS 26.0, Microsoft Excel. Предварительный расчёт выборки не проводился, так как это генеральная совокупность всех умерших, которые обращались в поликлинику (ретроспективный отбор записей обращений). Количественные данные представлены в виде абсолютных значений, средних значений и стандартного отклонения (M±SD); номинальные — в виде абсолютных чисел и процентов. При анализе количественных данных показателей в двух независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни, в нескольких выборках однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с поправкой Бонферрони для множественного сравнения. Для оценки взаимосвязи между числом обращений в АПУ за год и возрастом смерти использовался корреляционный анализ по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В среднем на одного пациента в АПУ зарегистрировано 4,9±4,3 четырёхзначных кода МКБ-10. Среднее число обращений в АПУ (табл. 1) почти в 2 раза выше (p <0,0001) среднего числа зарегистрированных четырёхзначных кодов МКБ, отражающих в МКБ определённую форму патологии (четырёхзначный код соответствовал причине обращения, и по указанному поводу пациент мог обратиться один или несколько раз).

Всего среди 86 266 пациентов в АПУ зарегистрированы БСК у 59,8% (n=51 580), ЗНО — 15,9% (n=13 698), СД — 12,2% (n=10 524) и ХОБЛ у 2,1% (n=1812). В табл. 1 представлены их сочетания. Средний возраст на момент смерти у женщин 75,5±13,5 года, у мужчин — 66,8±14,9 года (p <0,0001).

Среднее число обращений среди пациентов, у которых не зарегистрировано ни одного из четырёх перечисленных групп НИЗ, статистически значимо (с учётом множественных сравнений во всех группах p=0,0001) меньше, чем у пациентов, у которых зарегистрированы коды БСК, ЗНО, СД и ХОБЛ. Ожидаемо наибольшая частота обращений в АПУ зарегистрирована при сочетании 4 групп заболеваний (38,5±16,2; минимум 16, максимум 85).

Практически каждый третий пациент от общего числа умерших (32,1%) не имел ни одного заболевания из четырёх групп НИЗ: БСК, ЗНО, ХОБЛ и СД, причём среди мужчин статистически значимо чаще (37,1%), чем среди женщин — 28% (p <0,001). Только одно из четырёх НИЗ зарегистрировано у 48,1% пациентов. Однако следует отметить, что даже при одном заболевании (с клинической точки зрения), например при ИБС, у пациента мог быть зарегистрирован как один код, так и несколько: например, у пациента в течение одного года до смерти была зарегистрирована следующая «траектория» (последовательность применения кодов): I25.5 (обращение в поликлинику с данным кодом 1 раз), затем зарегистрирован код I25.8 (1 раз), I20.8 (обращение 3 раза), код I25.9 (4 обращения) и I25.2 (1 раз). Таким образом, всего зарегистрировано за год до смерти 10 обращений по поводу разных форм ИБС, из них 4 разных кода из группы «хроническая ИБС (I25)» и один код из группы «стенокардия».

Лидирующую позицию среди других анализируемых патологий занимал класс БСК (одно или несколько заболеваний из данного класса). На втором месте по встречаемости заняли ЗНО (без сочетания в другими тремя НИЗ). Изолированное наличие СД зарегистрировано в единичных случаях.

Сочетание любых двух групп заболеваний имелось у 15 123 (17,53%), любых трёх групп заболеваний — у 1876 (2,17%), четырёх анализируемых групп патологий — у 57 (0,07%) пациентов.

Между числом обращений в АПУ и возрастом смерти имелась очень слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь (r=–0,14; p=0,0001).

Таблица 1. Средний возраст (в годах) пациентов и частота обращения к врачу амбулаторно-поликлинического учреждения за год до наступления летального исхода
Table 1. Average age (in years) of patients and frequency of visits to a doctor in the year before death

Заболевания, группы заболеваний	Абс.	%	Средний возраст, лет	Среднее число обращений в АПУ	Женщины		Мужчины	
					абс.	%	абс.	%
Всего	86 266	100,00	71,8±14,8	9,7±11,5	47 645	100	38 621	100
Нет ни одного заболевания из группы БСК, ЗНО, ХОБЛ, СД	27 698	32,1	67,4±17,4	3,8±5,1	13 360	28,0	14 338	37,1
БСК (одно или несколько заболеваний из данного класса)	34 910	40,5	76,7±12,8	8,1±8,5	21 465	45,1	13 445	34,8
БСК+ЗНО	7413	8,6	70,2±11,6	22,8±15,4	3 750	7,9	3 663	9,5
БСК+СД	6566	7,6	72,0±10,3	18,6±12,4	4 405	9,2	2 161	5,6
Только ЗНО	4160	4,8	65,2±13,5	12,5±11,3	1 919	4,0	2 241	5,8
Только СД	2048	2,4	68,0±13,3	9,5±8,6	1 213	2,5	835	2,2
БСК+ЗНО+СД	1393	1,6	71,0±9,2	32,4±18,1	897	1,9	496	1,3
БСК+ХОБЛ	764	0,9	73,1±10,8	16,1±12,3	230	0,5	534	1,4
Только ХОБЛ	394	0,5	69,5±13,2	8,2±7,5	95	0,2	299	0,8
БСК+ЗНО+ХОБЛ	311	0,4	69,4±9,6	29,7±16,9	55	0,1	256	0,7
ЗНО+СД	266	0,3	67,5±10,4	18,8±11,3	135	0,3	131	0,3
БСК+СД+ХОБЛ	166	0,2	70,0±10,3	30,9±16,1	77	0,2	89	0,2
ЗНО+ХОБЛ	92	0,1	66,7±9,6	17,7±10,6	10	0,0	82	0,2
БСК+ЗНО+СД+ХОБЛ	57	0,07	70,6±7,7	38,5±16,2	26	0,1	31	0,1
СД+ХОБЛ	22	0,03	70,2±13,0	16,2±8,2	8	0,02	14	0,04
ЗНО+СД+ХОБЛ	6	0,01	61,8±8,9	21,2±7,0	0	0,0	6	0,02

Примечание. АПУ — амбулаторно-поликлиническое учреждение, БСК — болезни системы кровообращения, ЗНО — злокачественные новообразования, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких, СД — сахарный диабет.
Note. АПУ — outpatient polyclinic, БСК — diseases of the circulatory system, ЗНО — malignant neoplasms, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, СД — diabetes mellitus.

Таблица 2. Частота обращений в связи с заболеваниями из класса «Болезни системы кровообращения»
Table 2. Frequency of attendances due to diseases from the class "Diseases of the circulatory system"

Заболевания / группы заболеваний из класса БСК	Абс.	%	Женщины		Мужчины	
			Абс.	%	Абс.	%
ИБС	17 349	20,1	9580	20,1	7769	20,1
АГ	33 258	38,6	20 577	43,2	12 681	32,8
ФП	1 757	2,0	968	2,0	789	2,0
Кардиопатии	375	0,4	119	0,2	256	0,7
Церебральный атеросклероз	13 906	16,1	8914	18,7	4992	12,9
ОНМК и последствия	5725	6,6	2968	6,2	2757	7,1
СН	1147	1,3	676	1,4	471	1,2

Примечание. БСК — болезни системы кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность.
Note. БСК — disease of the circulatory system, ИБС — ischemic heart disease, АГ — arterial hypertension, ФП — atrial fibrillation, ОНМК — acute cerebrovascular accident, СН — heart failure.

Пациенты, имевшие одно или несколько заболеваний из группы БСК, старше по возрасту, чем пациенты, не имевшие ни оного из четырёх анализируемых групп НИЗ, имевших только ЗНО или только ХОБЛ. Пациенты, имевшие сочетание БСК и ХОБЛ, более старшего возраста, чем пациенты, имевшие две любые другие комбинации заболеваний, причём в группе со ЗНО и ХОБЛ возраст пациентов минимальный по сравнению с другими пациентами. В группе пациентов, имевших сочетание БСК, ЗНО и СД, средний возраст выше, чем у пациентов, имевших комбинацию ЗНО, СД и ХОБЛ. Средний возраст в группе БСК (одно или несколько заболеваний из данного класса) статистически значимо выше (p <0,0001) по сравнению со всеми группами, за исключением группы, в которой зарегистрированы:

а) все 4 НИЗ;
б) СД+ХОБЛ;

Таблица 3. Число пациентов, у которых зарегистрированы заболевания из четырёх групп неинфекционных заболеваний при жизни и в качестве первоначальной причины смерти
Table 3. Number of patients with recorded diseases from four groups of non-communicable diseases during their lifetime and as the primary cause of death

Первоначальная причина смерти	В АПУ не зарегистрировано заболеваний из 4 групп НИЗ		В АПУ зарегистрированы 1 или несколько заболеваний из 4 групп НИЗ		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Любое заболевание не из 4 групп НИЗ	18 108	65,4	28 542	48,7	46 650	54,1
Любое заболевание из 4 групп НИЗ	9590	34,6	30 026	51,3	39 616	45,9
Всего	27 698	100,0	58 568	100,0	86 266	100,0

Примечание. АПУ — амбулаторно-поликлиническое учреждение, НИЗ — неинфекционные заболевания.
Note. АПУ — outpatient clinic, НИЗ — non-communicable diseases.

в) ЗНО+СД+ХОБЛ (вероятно, из-за небольшого числа пациентов в этих группах).

Статистически значимые различия в среднем возрасте (p <0,0001) выявлены между группой пациентов, у которых не было зарегистрировано ни одного заболевания из группы четырёх НИЗ и группами:

а) БСК (одно или несколько заболеваний из данного класса);

б) только ЗНО;

в) БСК+СД;

г) БСК+ЗНО+СД;

д) БСК+ХОБЛ (с учётом множественных сравнений и поправкой Бонферрони).

Дополнительный анализ заболеваний из класса БСК показал, что АГ (38,6%), ИБС (20,1%) и заболевания с кодами I67.2, I67.8, I67.9 (учитывалось как 1 единица «церебросклероз» — церебральный атеросклероз и/или ишемия мозга хроническая и/или цереброваскулярная болезнь неуточнённая; 16,1%) встречались чаще всего. Наименее часто распространены кардиопатии (0,4%), СН (1,3%) и ФП (2,0%) (табл. 2). Обращает внимание одинаковая частота регистрации ИБС как среди мужчин, так и женщин. Кардиопатии и ОНМК с последствиями чаще регистрировались у мужчин, а церебросклероз — у женщин (для всех сопоставлений p <0,001).

Сочетания АГ и ИБС зарегистрированы у 10 314 (11,9%) пациентов: у 4455 (11,5%) мужчин и у 5859 (12,2%) женщин. Различия оказались статистически значимы (p=0,001), однако не превышают 1%.

Как видно из табл. 3, только у половины пациентов первоначальной причиной смерти (ППС) было заболевание, которое относилось к четырём группам НИЗ. Среди тех, у кого при жизни не зарегистрировано ни одного заболевания из группы НИЗ, в качестве ППС доля заболеваний из групп НИЗ составила 35%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор для анализа БСК, ЗНО, СД и ХОБЛ обусловлен тем, что по данным ВОЗ и российским исследованиям эти заболевания вносят значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности [3–5]. В России по данным А.В. Концевой и соавт. эти заболевания наносят совокупный экономический ущерб в 3,3 трлн руб. (3,9% валового внутреннего продукта) [6]. Это исследование показало, что почти 70% пациентов имели одно или несколько заболеваний из четырёх анализируемых групп, а различные их сочетания зарегистрированы у 20%.

Наиболее часто по данным исследования в АПУ регистрировались БСК (40,5%) — как в виде одного заболевания, так и в комбинации с другими заболеваниями из этого класса, что вполне закономерно, поскольку БСК представлены целым классом разнообразных болезней и являются одной из ведущих причин госпитализации, инвалидизации и смертности как в нашей стране, так и в мире [7, 8]. Одно или несколько заболеваний из класса БСК чаще регистрировались у женщин, чем у мужчин, что, возможно, связано с более старшим (почти на 10 лет) возрастом женщин в данной выборке. Ведущими в структуре заболеваний из класса БСК предсказуемо были АГ (38,6%) и ИБС (20,1%) [9–12]. Реже регистрировались ЗНО и СД, с одинаковой частотой у женщин и мужчин; ХОБЛ в 4 раза чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин.

Частота регистрации как отдельных заболеваний, так и их групп, безусловно, зависит от особенностей методики проведения таких исследований, и в настоящее время не существует общепринятых, стандартизованных подходов [13]. Так, наше исследование, с одной стороны, включало всех пациентов, обратившихся в АПУ, а с другой — все эти пациенты умерли (то есть могут не соответствовать пропорциям популяционной распространённости патологии). Но точно так же нарушены пропорции в исследованиях с искусственным формированием выборок. Так, регистровое исследование с участием 1000 пациентов (62% женщин) в возрасте 64,3±12,3 года включало лиц с ССЗ. И среди них частота регистрации ЗНО составила 5,7%, СД — 20,9%, болезней органов дыхания — 21,6%. В класс «болезни органов дыхания» входят все ОРВИ, поэтому это закономерно [14]. По данным представленного исследования среди пациентов с БСК частота ЗНО составила 17,8%, а СД — 15,9%, средний возраст 74,8±12,5 года. Особенностями формирования выборки и единиц учёта заболеваний

можно объяснить более низкую встречаемость сочетанной патологии у представленных групп пациентов по сравнению с данными в работе А.А. Низова и соавт. [14]. Общая коморбидность, включая ССЗ, хронические болезни почек и ожирение, в этом исследовании приближалась к 91%, сочетание двух или более четырёх анализируемых групп между собой составило 20% (сочетание любых двух анализируемых групп заболеваний имелось у 17,5%, любых трёх — у 2,2%, четырёх — у 0,07% пациентов, у 32,1% не было зарегистрировано ни одного из четырёх групп заболеваний, у 48,1% — одно из четырёх изолированное). Особенностями формирования выборок, вероятно, можно объяснить и различия с другими исследованиями [15, 16]. Так, по данным М.М. Лукьянова и соавт. (10 регистров, в которые включены 22 957 человек, 44,7% — мужчины) коморбидность ССЗ с СД зарегистрирована у 19% пациентов, наблюдающихся в амбулаторных и госпитальных условиях [15]. В нашем исследовании сочетание БСК и СД зарегистрировано всего в 7,6% без учёта ЗНО и ХОБЛ, с их учётом — 9,5%. М.М. Лукьянов и соавт. включали в анализ значительное число госпитализированных пациентов, среди которых всегда выше частота более тяжёлой патологии. В этом исследовании наблюдалась довольно высокая доля смертей, не связанных с четырьмя группами НИЗ (в том числе смерти от ковида и внешних причин), и это может в определённой степени объяснить описанные диспропорции. Следует отметить, что практически все исследования регистрируют частоту отдельных заболеваний или сочетание 2–3 заболеваний, но не частоту всех возможных сочетаний, как это сделано в нашем исследовании.

Пациенты с анализируемыми НИЗ статистически значимо чаще обращались за медицинской помощью, чем пациенты без анализируемых НИЗ. Максимальное количество обращений зарегистрировано у пациентов, имевших все 4 группы НИЗ, что косвенно свидетельствует о более тяжёлом состоянии пациентов. Средний возраст смерти пациентов с наличием ХОБЛ и ЗНО меньше, чем пациентов без этой патологии. В то же время средний возраст пациентов с одним или несколькими заболеваниями из класса БСК выше по сравнению с другими группами пациентов, что в определённой степени связано с медленно прогрессирующими процессами атеросклероза и развитием ассоциированных с атеросклерозом заболеваний [17, 18]. Несмотря на различия в частоте обращений и среднем возрасте между групп, нет оснований утверждать, что какие-то сочетания заболеваний чаще встречаются в определённых демографических подгруппах и требуют особого подхода в первичном звене здравоохранения.

Интересно, что в данном исследовании довольно высокая частота регистрации кодов, свидетельствующих о церебральном атеросклерозе и входящих в класс БСК при относительно низкой частоте регистрации СН и ФП. Можно предположить, что на частоту регистрации заболеваний кроме особенностей формирования выборки влияют особенности традиционной клинической практики и терминологии. Так, например, в англоязычной литературе церебральный атеросклероз рассматривается как фактор риска, а в качестве заболевания различные виды деменции [19]. В то же время в российской практике традиционно СН и ФП рассматриваются как осложнение ССЗ, поэтому редко регистрируются в качестве кода МКБ в МИС.

Что касается гендерных особенностей, то в настоящее время многие исследования свидетельствуют о более частой встречаемости сочетания патологий, включая БСК, ЗНО, ХОБЛ и СД, именно у женщин в сравнении с мужчинами [20, 21]. Кардиоваскулярная мультиморбидность (АГ, ИБС, хроническая СН, ФП, перенесённый инсульт и транзиторная ишемическая атака) и коморбидность с другими заболеваниями, в частности с СД, чаще регистрировались у женщин, но не у мужчин, принимавших участие в российском регистре РЕГИОН-М (n=684) [25].

Ограничения исследования

Отсутствие данных о госпитализациях и причинах госпитализации непосредственно перед смертью. Кроме того, анализ административных баз данных на основании кодов МКБ не позволяет учесть клинические особенности и использовать нозологические группировки, применяемые в регистрах и клинических исследованиях, что затрудняет клиническую интерпретацию данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МИС позволяют регистрировать причины обращений за медицинской помощью на основе кодов МКБ, выявлять их частоту и сочетания, число обращений с каждым кодом МКБ. Однако, поскольку нет чётко определённых правил внесения значимых с клинической точки зрения нозологий (например, СН, ФП), популяционная оценка их распространённости и сочетаний с помощью МИС проблематична. После решения этой проблемы МИС могут быть использованы для решения тех клинических вопросов, для которых в настоящее время создаются регистры.

В целом исследование свидетельствует, что БСК — ведущие причины обращения за медицинской помощью в амбулаторном звене здравоохранения. Сочетанная патология, как правило, регистрировалась у женщин и связана с более частым обращением за медицинской помощью. Анализ обращений в АПУ пациентов за год до наступления летального исхода свидетельствует о том, что каждый третий амбулаторный пациент от общего числа умерших не имел ни одного заболевания из четырёх анализируемых НИЗ, причём мужчины статистически значимо чаще, чем женщины. Это следует учитывать при анализе НИЗ, особенно с учётом того, что программы снижения бремени от четырёх НИЗ оказались недостаточно эффективны в странах с низким и средним уровнем дохода, а ВОЗ после 2018 г. включил в перечень НИЗ ряд других заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Наибольший вклад распределён следующим образом: Какорина Е.П. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты работы; Самородская И.В. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, ответственность за все аспекты работы; Ларина В.Н. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, ответственность за все аспекты работы, Ларин В.Г. — анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, ответственность за все аспекты работы.

Этическая экспертиза. Одобрение этического комитета на проведение исследования не получали. Причина — осуществлён анализ данных, содержащих обезличенную информацию, в которой отсутствовали персональные данные.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution: All the authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication. The largest contribution is distributed as follows: Kakorina E.P. — development of the concept and design, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the work; Samorodskaya I.V. — development of the concept and design, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsibility for all aspects of the work; Larina V.N. — concept and design development, data analysis and interpretation, manuscript preparation, responsibility for all aspects of the work, Larin V.G. — data analysis and interpretation, manuscript preparation, responsibility for all aspects of the work.

Ethics approval. The authors did not receive approval for the study. The reason is that depersonalized data has been analyzed.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kanev AF, Kobyakova OS, Kurakova NG, Shibalkov IP. Population ageing and national healthcare systems sustainability. A review of world practices. *National Health Care.* 2023;4(4):5–13. doi: 10.47093/2713-069X.2023.4.4.5-13 EDN: SNXYKK

2. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

3. Schwartz LN, Shaffer JD, Bukhman G. The origins of the 4 × 4 framework for noncommunicable disease at the World Health Organization. *SSM Popul Health.* 2021;13:100731. doi: 10.1016/j.ssmph.2021.100731

4. Heller O, Somerville C, Suggs LS, et al. The process of prioritization of non-communicable diseases in the global health policy arena. *Health Policy Plan.* 2019;34(5):370–383. doi: 10.1093/heapol/czz043 EDN: YYLIHO

5. World Health Organization. (2022). Key facts on noncommunicable diseases. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases. Accessed: 09.06.2024

6. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Mukaneeva DK, et al. The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(6):18–23. doi: 10.17116//profmed20192206118 EDN: BWCFVW

7. Borovkova NYu, Tokareva AS, Savitskaya NN, et al. Current status of the problem of cardiovascular diseases in the Nizhny Novgorod region: possible ways to reduce mortality. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(5):5024. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5024 EDN: IECBDD

8. Conrad N, Jhund PS, Sattar N, et al. Incidence of cardiovascular diseases over the past 20 years — a population-based study in 22 million individuals. *European Heart Journal.* 2023;44(Suppl 2):ehad655.3036. doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.3036 EDN: RTDMYP

9. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSERF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 EDN: ZPGROP

10. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(3):415–423. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-03 EDN: AGBXDV

11. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024;403(10440):2133–2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8

12. Dolgalev IV, Ivanova AYu, Shipkhineeva AYu. Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20-59 years: a 34-year cohort prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8):3602. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3602 EDN: DNFNSW

13. Zhang X, Padhi A, Wei T, et al. Community prevalence and dyad disease pattern of multimorbidity in China and India: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2022;7(9):e008880. doi: 10.1136/bmjgh-2022-008880 EDN: LGHTDE

14. Nizov AA, Suchkova EI, Dashkevich OV, Trunina TP. Cardiovascular comorbidity in the real clinical practice of an ambulatory physician. Comparative register research in the Ryazan region. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(2):70–75. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-70-75 EDN: VYWUZU

15. Loukianov MM, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):59–68. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-03 EDN: VGZTLG

16. Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):99–106. doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-99-106 EDN: QDRMGD

17. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology.* 2021;22(2):165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5 EDN: ARCTCB

18. Zuo X, Li X, Tang K, et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(3):1183–1198. doi: 10.1002/jcsm.13221 EDN: EGNQTH

19. Kaluvu L, Asogwa OA, Marzà-Florensa A, et al. Multimorbidity of communicable and non-communicable diseases in low- and middle-income countries: A systematic review. *J Multimorb Comorb.* 2022;12:26335565221112593. doi: 10.1177/26335565221112593 EDN: GMZXZQ

20. Sabayan B, Goudarzi R, Ji Y, et al. Intracranial Atherosclerosis Disease Associated With Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(22):e032506. doi: 10.1161/JAHA.123.032506 EDN: HDMZNY

21. Wang M, Muraki I, Liu K, et al. Diabetes and Mortality From Respiratory Diseases: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol.* 2020;30(10):457–463. doi: 10.2188/jea.JE20190091 EDN: KAAYUZ

22. Tolpygina SN, Zagrebelny AV, Chernysheva MI, et al. Long-term survival of patients with cerebrovascular accident, depending on sex and age: data from the REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(7):3596. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3596 EDN: EVMQFD

ОБ АВТОРАХ

*** Ларина Вера Николаевна,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 6117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6033-5564;
eLibrary SPIN: 2909-9069;
e-mail: kakorina@list.ru

Самородская Ирина Владимировна;
ORCID: 0000-0001-9320-1503;
eLibrary SPIN: 6470-5709;
e-mail: samor2000@yandex.ru

Ларин Владимир Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3177-3407;
eLibrary SPIN: 9394-2871;
e-mail: larinvladimir@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Vera N. Larina,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 1 Ostrovityanov st, bldg. 6, Moscow, Russia, 6117513;
ORCID: 0000-0001-7825-5597;
eLibrary SPIN: 3674-9620;
e-mail: larinav@mail.ru

Ekaterina P. Kakorina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-6033-5564;
eLibrary SPIN: 2909-9069;
e-mail: kakorina@list.ru

Irina V. Samorodskaya;
ORCID: 0000-0001-9320-1503;
eLibrary SPIN: 6470-5709;
e-mail: samor2000@yandex.ru

Vladimir G. Larin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-3177-3407;
eLibrary SPIN: 9394-2871;
e-mail: larinvladimir@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/CS677071 EDN: BYSQCJ

Нутритивная коррекция статуса обмена железа у женщин репродуктивного возраста: результаты открытого проспективного пострегистрационного исследования с активным контролем в параллельных группах

Б.А. Бакиров[1], И.Р. Нагаев[1], С.В. Донсков[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;
[2] Петровакс Фарм, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Железодефицитная анемия — одно из самых распространённых заболеваний в мире, которое стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста. Частота нежелательных явлений высока при приёме традиционных соединений железа. Необходим поиск новых соединений железа, обладающих лучшей переносимостью при сохранении параметров эффективности.

Цель. Сравнение результатов коррекции диеты у небеременных пациенток, которые получали бисглицинат железа, с результатами приёма сульфата железа.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) с лёгкой степенью железодефицитной анемии, соответствующих критериям включения. Пациентки были рандомизированы на две группы. Пациентки основной группы получали исследуемый продукт, содержащий 30 мг элементарного железа в хелатной форме бисглицината в сочетании с витаминами C, B_6, B_{12} и L-метилфолатом (БАД ВитаФерр), по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Пациентки контрольной группы получали препарат, содержащий 100 мг элементарного железа в виде сульфата в сочетании с 60 мг витамина C, по 2 таблетки в день. Общая длительность терапии составляла 60 дней.

Результаты. С корректировкой на исходный уровень гемоглобина в основной группе доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина, составила 88,9%, в контрольной группе — 94,3% (p=0,240). В обеих группах статистически значимые межгрупповые различия в уровне гемоглобина, ферритина и сывороточного железа через 60 дней выявлены не были (p >0,05), что свидетельствует о равной эффективности применяемых схем. В исследовании установлено, что 30 мг бисглицината железа статистически значимо повышают уровень ферритина (с 24,1 до 32,3 нг/мл) с 15-го дня применения, а к 60-му дню средний уровень сывороточного ферритина составил 39,1 нг/мл (p <0,001). При оценке частоты возникновения нежелательных явлений была выявлена статистически значимая межгрупповая разница. Частота нежелательных явлений составила 16 (26,7%) в основной группе и 37 (61,7%) в контрольной группе (p <0,001).

Заключение. БАД ВитаФерр можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для профилактики и лечения дефицита железа и анемии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; сульфат железа; бисглицинат железа.

Для цитирования:
Бакиров Б.А., Нагаев И.Р., Донсков С.В. Нутритивная коррекция статуса обмена железа у женщин репродуктивного возраста: результаты открытого проспективного пострегистрационного исследования с активным контролем в параллельных группах // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 62–75. DOI: 10.17816/CS677071 EDN: BYSQCJ

Рукопись получена: 11.03.2025 **Рукопись одобрена:** 09.04.2025 **Опубликована online:** 12.04.2025

ЭКО • ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS677071 EDN: BYSQCJ

Nutritional Correction of Iron Metabolism in Women of Reproductive Age: Results of an Open-Label, Prospective, Postregistration Study With Active Parallel-Group Control

Bulat A. Bakirov[1], Ildar R. Nagaev[1], Sergey V. Donskov[2]

[1] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[2] Petrovax Pharm, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Iron deficiency anemia is one of the most common conditions worldwide and ranks first in prevalence among women of reproductive age. Conventional iron formulations are frequently associated with a high incidence of adverse effects. Therefore, there is a need to identify novel iron compounds that offer improved tolerability without compromising efficacy.

AIM: To compare the outcomes of dietary correction in nonpregnant women receiving iron bisglycinate vs those receiving iron sulfate.

MATERIALS AND METHODS: The study included 120 women of reproductive age (18–49 years) with mild iron deficiency anemia who met the inclusion criteria. Patients were randomized into 2 groups. The main group received the investigational product containing 30 mg of elemental iron in chelated bisglycinate form combined with vitamins C, B_6, B_{12}, and L-methylfolate (the dietary supplement VitaFerr), administered as 1 capsule once a day with food. The control group received a preparation containing 100 mg of elemental iron as sulfate combined with 60 mg of vitamin C, taken as 2 tablets per day. The total duration of therapy was 60 days.

RESULTS: After adjustment for baseline hemoglobin levels, the proportion of female patients who achieved the target hemoglobin level was 88.9% in the main group and 94.3% in the control group (p=0.240). No statistically significant between-group differences were observed in hemoglobin, ferritin, or serum iron levels after 60 days (p >0.05), indicating comparable efficacy of the treatment regimens. The study showed that a daily dose of 30 mg of iron bisglycinate significantly increased serum ferritin levels — from 24.1 to 32.3 ng/mL by day 15, with a mean ferritin concentration of 39.1 ng/mL on day 60 (p <0.001). A statistically significant difference in the frequency of adverse events was observed between groups: 16 (26.7%) in the main group and 37 (61.7%) in the control group (p <0.001).

CONCLUSION: The dietary supplement VitaFerr may be considered an effective and safe option for the prevention and treatment of iron deficiency and anemia.

Keywords: iron deficiency anemia; iron sulfate; iron bisglycinate.

To cite this article:
Bakirov BA, Nagaev IR, Donskov SV. Nutritional Correction of Iron Metabolism in Women of Reproductive Age: Results of an Open-Label, Prospective, Postregistration Study With Active Parallel-Group Control. *CardioSomatics.* 2025;16(1):62–75. DOI: 10.17816/CS677071 EDN: BYSQCJ

Submitted: 11.03.2025 **Accepted:** 09.04.2025 **Published online:** 12.04.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией. ЖДА является одним из самых распространённых заболеваний в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста [1–3]. Проблема дефицита железа — это прежде всего проблема питания, поэтому первичной профилактикой ЖДА и латентного дефицита железа является адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатипёрстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище [1]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространённость ЖДА в популяции может быть умеренной — от 5 до 19,9%, средней — от 20 до 39,9% и высокой — 40% и более [4]. По данным ВОЗ за 2019 год, распространённость ЖДА в Российской Федерации среди женщин репродуктивного возраста составила 21,1% [5].

В соответствии с рекомендацией ВОЗ, оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита — 60 мг в день. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, всем пациентам с ЖДА рекомендуется назначение препаратов железа. Дозы препаратов железа и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учётом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения [1].

Для лечения и профилактики ЖДА используют пероральные препараты двухвалентного или трёхвалентного железа, наиболее часто — железа сульфат [1].

Важными критериями эффективности пероральных препаратов железа являются повышение концентрации гемоглобина к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и гематокрита на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения, исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 месяца от начала лечения препаратами железа, преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 месяцев от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации сывороточного ферритина (более 30 нг/мл) [1].

Примерно у 20% пациентов на фоне приёма препаратов железа развиваются нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, отрыжка, метеоризм, диарея или запор [6], которые купируют симптоматической терапией. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ [6].

С учётом высокой частоты НЯ при приёме традиционных соединений железа в последние годы ведётся поиск новых соединений железа, которые обладают лучшей переносимостью при сохранении параметров эффективности. Одним из таких соединений является бисглицинат железа, в котором атом Fe(2+) соединён с карбоксильными группами двух молекул аминокислоты глицина при помощи ковалентных связей, образуя хелатное соединение [7].

Бисглицинат железа может всасываться двумя путями: небольшое количество — через рецепторы DMT-1 (находятся на дуоденальных ворсинках) и основная часть — через рецепторы PEPT-1 (локализуются на протяжении всего гастроинтестинального тракта) [8]. Такая особенность бисглицината существенно повышает переносимость и уровень абсорбции железа. Подробнее преимущества бисглицината железа предоставлены на рис. 1.

В сравнительном исследовании эффективности бисглицината и сульфата железа была изучена биодоступность бисглицината железа, которая была установлена на уровне 90,9%, что оказалось в 3,4 раза выше биодоступности сульфата железа, составившей в данном исследовании 26,7% [9]. Кроме того, показано, что применение хелатной формы бисглицината железа у пациентов с лёгкой ЖДА в курсовой дозе 1120 мг (по схеме 28 мг/сут в течение 20 дней, далее — 14 мг/сут 40 дней) так же эффективно, как применение сульфата железа в курсовой дозе 6300 мг (по схеме 105 мг/сутки в течение 60 дней). Примечательно, что курсовая доза железа в форме бисглицината была в 5,6 раза меньше, чем курсовая доза железа в форме сульфата. При этом частота НЯ была в два раза ниже в группе, принимающей бисглицинат железа [10].

В 2023 году был проведён систематический обзор и метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 2191 пациента, для оценки влияния бисглицината железа на концентрацию гемоглобина и ферритина, а также на частоту развития НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с другими соединениями железа [11]. По результатам данного метаанализа было установлено, что в сравнении с другими соединениями железа (сульфат, фумарат, аскорбат, сульфат глицина, карбонил железа) приём бисглицината в течение 4–20 недель статистически значимо чаще приводил к более значительному повышению концентрации гемоглобина у беременных женщин (SMD 0,54 г/дл; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,15–0,94; p <0,01) и к меньшему количеству НЯ со стороны ЖКТ (IRR 0,36; 95% ДИ 0,17–0,76; p <0,01). Также наблюдалась статистически незначимая тенденция к более высоким концентрациям ферритина у беременных женщин, получавших бисглицинат железа. Необходимо отметить, что в исследованиях, вошедших в этот метаанализ, дозировки элементарного железа в группах сравнения не превышали 120 мг в виде сульфата. Авторы метаанализа отметили, что необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности бисглицината

DOI: https://doi.org/10.17816/CS677071

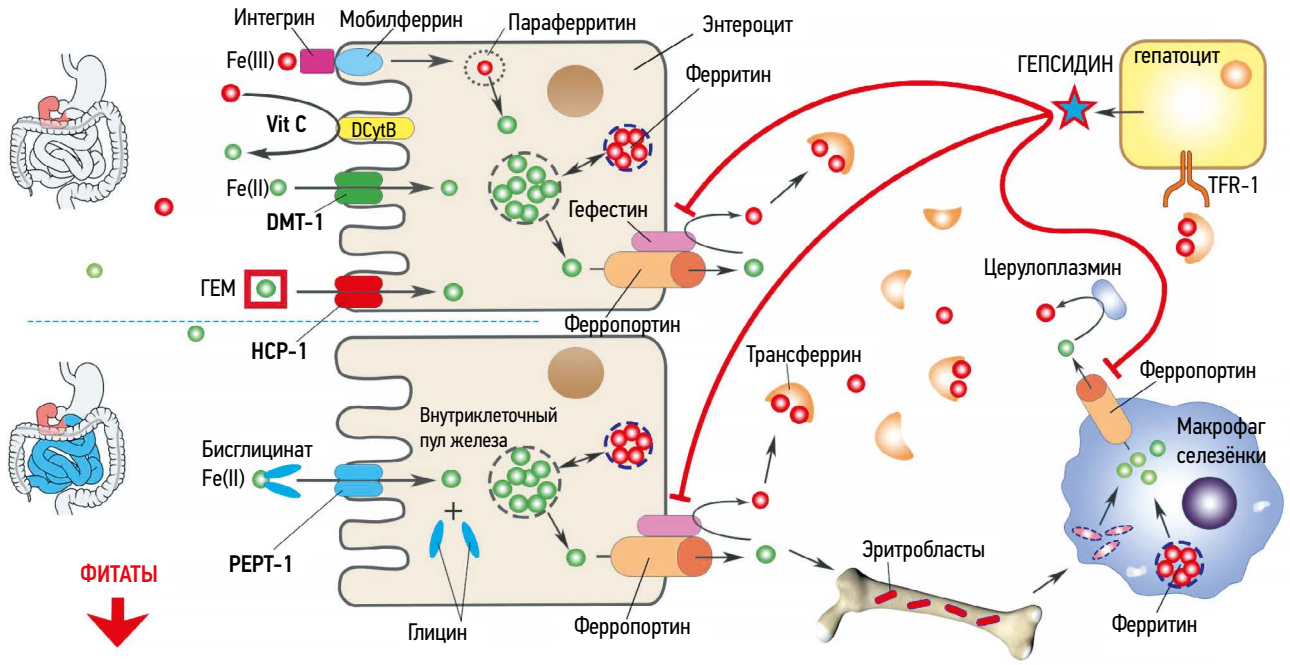


Рис. 1. Пути всасывания бисглицината железа.
Fig. 1. Pathways of iron bisglycinate absorption.

железа по сравнению с другими формами и дозировками железа у беременных женщин, а также у других групп населения, таких как небеременные женщины, мужчины, дети и спортсмены.

В Российской Федерации в настоящее время Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) зарегистрирован БАД ВитаФерр (свидетельство о государственной регистрации продукта № RU.77.99.11.003, R.002619.08.20 от 21.08.2020 г.), являющийся дополнительным источником железа, витаминов С, B_6, B_{12} и фолиевой кислоты для женщин, в том числе в период беременности и кормления грудью.

Цель исследования — сравнение результатов коррекции диеты у небеременных пациенток, которые получали БАД ВитаФерр, с результатами приёма сульфата железа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено открытое проспективное пострегистрационное рандомизированное исследование в параллельных группах с активным контролем.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подписанная форма письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- женский пол;
- возраст 18–49 лет;
- сохранённый менструальный цикл;
- отрицательный результат теста на беременность;
- подтверждённый железодефицитный характер анемии [12]: уровень гемоглобина 110–119 г/л, уровень ферритина менее 30 нг/мл, уровень сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л и уровень С-реактивного белка менее 5 нг/мл.

Критерии невключения:

- повышенная чувствительность к исследуемому препарату, препарату контроля или их компонентам в анамнезе либо их непереносимость;
- невозможность или нежелание прекращения приёма препаратов, запрещённых во время проведения исследования;
- повышенный уровень С-реактивного белка, указывающий на хроническое воспаление;
- талассемия, гемоглобинопатии;
- тяжёлые сопутствующие заболевания или сопутствующие заболевания в стадии обострения;
- онкологические заболевания;
- химиотерапия;
- апластическая анемия;
- анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- любые условия, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании, соблюдению процедур или противоречить его интересам, а также повлиять на результаты исследования.

Критерии исключения:

- отказ от продолжения участия в исследовании;
- приём препаратов, запрещённых во время проведения исследования.

Условия и продолжительность исследования

Исследование проводилось на базе клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» с 1.08.2023 по 30.10.2024 года.

Описание медицинского вмешательства

Всего было подписано 121 информированное согласие. Процедуру скрининга успешно прошли 120 пациенток, которые были рандомизированы в две группы, в результате чего основную группу составили 60 пациенток, контрольную группу — 60 пациенток.

Перед началом исследования у всех пациенток провели сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр, данные были занесены в регистрационные карты. Оценивали демографические и антропометрические характеристики: возраст, рост, массу тела, индекс массы тела. Также пациенты заполняли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ EQ-5D) и отдельные домены опросника EQ-5D-3L для оценки качества жизни.

В первый день исследования оценивались следующие показатели анализа крови: уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH, MCHC, RDW, тромбоцитов, сывороточного железа, ферритина, С-реактивного белка.

Необходимо было оценить количество участниц, успешно достигших уровня гемоглобина 120 г/л в течение 60 дней со старта применения исследуемого препарата, в сравнении с группой, применявшей препарат контроля (первичная конечная точка).

Оценивали уровень гемоглобина, сывороточного железа и ферритина в сравниваемых группах через 15, 30 и 60 дней, динамику качества жизни по шкале EQ-5D (вторичные конечные точки).

В рамках настоящей работы в течение всего периода исследования, включая период скрининга, не разрешалось назначение следующих препаратов: железосодержащие витаминно-минеральные комплексы, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Также в задачи исследования входила оценка частоты развития НЯ со стороны ЖКТ в связи с высокой специфичностью и ожидаемой высокой частотой их развития. При наличии соответствующих жалоб пациенток проводили специальную оценку следующих НЯ: тошнота, рвота, боль в животе, запор, диарея, металлический привкус, вздутие живота и окрашивание кала в чёрный цвет. Все перечисленные нежелательные реакции (НР) оценивались по признакам наличия/отсутствия.

Анализ в группах

Пациентки основной группы получали исследуемый продукт (БАД ВитаФерр), содержащий 30 мг элементарного железа в хелатной форме бисглицината в сочетании с витаминами С (70 мг), B_6 (0,7 мг), B_{12} (1,25 мкг) и L-метилфолатом (400 мкг), по 1 капсуле 1 раз в день во время еды. Пациентки контрольной группы получали препарат, содержащий 100 мг элементарного железа в виде сульфата в сочетании с 60 мг витамина С, по 2 таблетки в день. Общая длительность терапии в обеих группах — 60 дней.

Методы регистрации исходов

Анализ изменения качества жизни проводили по визуально-аналоговой шкале качества жизни (ВАШ EQ-5D) и по отдельным доменам опросника EQ-5D-3L.

Опросник EQ-5D-3L включал оценку пяти доменов (подвижность, самообслуживание, повседневная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) с градацией по трём уровням (1 — нет проблем, 2 — умеренные проблемы, 3 — выраженные проблемы).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе (Medonic M32). Определялись уровни лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH, MCHC, RDW, тромбоцитов.

Уровень ферритина и сывороточного железа определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-800.

С-реактивный белок определялся на биохимическом анализаторе Konelab Prime 60.

Все лабораторные исследования проводились в соответствии с международными стандартами контроля качества.

Основной исход исследования

Доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина (⩾120 г/л) через 60 дней от начала приёма исследуемых препаратов.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 8 от 12.07.2023 г.).

Статистическая обработка

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили с использованием пакета R (версия 4.3.2, The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Количественные данные описаны с помощью числа наблюдений (N), среднего арифметического (M),

стандартного отклонения (SD), минимума (Min), максимума (Max), медианы (Me), а также нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей.

Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%).

Статистические критерии

- Проверка нормальности распределения: критерий Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова (в зависимости от объёма выборки).
- Сравнение групп на старте исследования: для качественных показателей — с применением двустороннего точного критерия Фишера; для количественных показателей — t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или критерия Манна–Уитни (при ненормальном распределении).
- Анализ первичного исхода (доля пациенток с уровнем гемоглобина (Hb) ⩾120 г/л):
  – обобщённая линейная модель (GLM) с логистической регрессией;
  – фиксированный фактор: группа терапии;
  – ковариата: исходный уровень гемоглобина.

  Рассчитывали: скорректированные доли, отношение шансов (OR), 95% ДИ и значение *p*.
- Анализ вторичных исходов (динамика Hb, ферритина, сывороточного железа, EQ-5D VAS):
  – ковариационный анализ (ANCOVA);
  – фиксированный фактор: группа терапии;
  – ковариаты: исходные уровни показателей.

  Рассчитывали: скорректированные средние (adjusted means), разницы средних, 95% ДИ и значение *p*.
- Анализ безопасности (частота НЯ): для сравнения долей применялся двусторонний точный критерий Фишера, для сравнения степени тяжести НЯ — критерий Манна–Уитни.

Интерпретация результатов в зависимости от распределения данных: для нормально распределённых количественных данных использовались параметрические методы (t-критерий, ANCOVA). Результаты интерпретировались на основе средних значений и стандартных отклонений.

Для данных с отклонением от нормального распределения применялись непараметрические методы (критерий Манна–Уитни). Интерпретация основывалась на медианах и межквартильных диапазонах.

Для категориальных данных использовался точный критерий Фишера. Результаты представлялись в виде абсолютных и относительных частот.

Статистически значимыми считались различия, где p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

Все пациентки принимали назначенные препараты, как это было предусмотрено протоколом. Таким образом, популяция, в которой проводилась оценка безопасности, составила 120 пациенток (60 в основной группе и 60 в контрольной группе), получивших хотя бы одну дозу предусмотренной протоколом терапии.

Все указанные пациентки завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом, при этом данные всех пациенток были доступны для анализа эффективности. Пациентки основной и контрольной групп были сравнимы между собой по демографическим характеристикам (табл. 1). Сравнение групп по исходным лабораторным данным представлено в табл. 2.

По данным опроса пациенток, участвовавших в исследовании, комплаентность в обеих группах составила 100% — пропуски приёма доз отсутствовали.

Таблица 1. Демографические и антропометрические исходные характеристики пациенток, *n*=120
Table 1. Demographic and anthropometric baseline characteristics of the patients (*n*=120)

Параметр	Группа	*n*	Среднее	CO	Min	Q1	M	Q3	Max	Сравнение групп (*p*)
Возраст, полных лет	ВитаФерр	60	33,3	10,6	0,0	24,0	36,5	41,2	48,0	0,236**
	Контроль	60	31,6	9,6	17,0	22,0	33,0	39,2	48,0	
Рост, м	ВитаФерр	59	1,65	0,07	1,49	1,60	1,65	1,71	1,83	0,562*
	Контроль	59	1,66	0,08	1,50	1,60	1,67	1,71	1,85	
Масса тела, кг	ВитаФерр	59	63,8	9,0	43,0	57,0	64,0	70,0	89,0	0,501*
	Контроль	59	64,9	8,4	44,0	60,0	66,0	70,0	85,0	
ИМТ, кг/м^2	ВитаФерр	59	23,3	2,9	18,5	21,2	23,0	25,8	29,0	0,675**
	Контроль	59	23,5	2,6	18,7	21,7	23,8	25,3	29,8	

Примечание. * Т-критерий Стьюдента (среднее), ** критерий Манна–Уитни (медиана), *n* — количество пациенток в группе, среднее — среднее арифметическое значение, CO — стандартное отклонение, Min — минимальное значение в выборке, Q1 — первый квартиль (25%), M — медиана (50%), Q3 — третий квартиль (75%), Max — максимальное значение в выборке.
Note. * Stjudent's T-test (mean), ** Mann-Whitney U test (median), *n* — number of patients in the group, среднее — arithmetic mean, CO — standard deviation, Min — minimum value in the sample, Q1 — first quartile (25%), M — median (50%), Q3 — third quartile (75%), Max — maximum value in the sample.

Таблица 2. Исходные лабораторные параметры пациенток, *n*=120
Table 2. Baseline laboratory parameters of the patients (*n*=120)

Параметр	Группа	*n*	Среднее	CO	Min	Q1	M	Q3	Max	Сравнение групп (*p*)
Лейкоциты, 10^9/л	ВитаФерр Контроль	60 60	5,7 5,5	1,6 1,5	3,4 3,0	4,6 4,5	5,3 5,2	6,3 6,5	9,6 10,9	0,549**
Эритроциты, 10^9/л	ВитаФерр Контроль	60 60	4,5 4,4	0,4 0,4	3,2 3,5	4,3 4,1	4,5 4,4	4,7 4,6	5,6 5,2	0,473*
Гемоглобин, г/л	ВитаФерр Контроль	60 60	114,2 114,1	3,3 3,1	110,0 110,0	111,0 111,0	115,0 113,5	117,0 117,0	119,0 119,0	0,922**
Гематокрит, %	ВитаФерр Контроль	60 60	34,7 33,9	3,2 2,5	23,6 27,2	33,2 32,4	34,2 34,2	36,8 35,6	41,5 39,2	0,155*
MCV, 10^{-15} л	ВитаФерр Контроль	60 60	77,7 78,4	7,9 7,1	55,6 65,3	72,6 73,2	77,0 78,3	83,0 83,3	93,5 93,0	0,628*
MCH, 10^{-12} г	ВитаФерр Контроль	60 60	25,8 25,5	2,7 3,0	19,5 17,4	23,6 23,5	25,7 25,5	27,4 27,7	31,5 31,5	0,636*
MCHC, г/л	ВитаФерр Контроль	60 60	328,6 328,7	10,2 10,3	295,0 300,0	322,8 323,8	330,5 329,5	334,0 335,0	349,0 362,0	0,943**
RDW, %	ВитаФерр Контроль	60 60	14,7 15,1	1,5 2,1	11,0 11,4	13,5 13,8	14,7 14,6	15,7 15,4	17,9 22,8	0,646**
Тромбоциты, 10^9/л	ВитаФерр Контроль	60 60	280,6 283,1	60,4 69,0	156,0 147,0	234,5 238,5	278,5 279,5	318,5 316,0	398,0 504,0	0,828*
Сывороточное железо, мкмоль/л	ВитаФерр Контроль	60 60	8,0 8,3	6,0 6,3	1,5 1,5	3,2 3,9	6,4 6,5	10,8 10,1	28,2 30,0	0,773**
Ферритин, нг/мл	ВитаФерр Контроль	60 60	24,1 19,6	17,2 14,9	9,0 3,7	15,4 11,8	19,8 16,0	25,1 21,5	108,6 93,8	0,135*
С-реактивный белок, мг/л	ВитаФерр Контроль	60 60	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	–
ВАШ EQ-5D, баллы	ВитаФерр Контроль	60 60	70,95 69,32	13,62 15,55	40 25	65,00 60,00	70 70	80,00 80,00	100 100	0,604**

Примечание. * Т-критерий Стьюдента (среднее), ** критерий Манна–Уитни (медиана), *n* — количество пациенток в группе, среднее — среднее арифметическое значение, CO — стандартное отклонение, Min — минимальное значение в выборке, Q1 — первый квартиль (25%), M — медиана (50%), Q3 — третий квартиль (75%), Max — максимальное значение в выборке.
Note. * Stjudent's T-test (mean), ** Mann-Whitney U test (median), *n* — number of patients in the group, среднее — arithmetic mean, CO — standard deviation, Min — minimum value in the sample, Q1 — first quartile (25%), M — median (50%), Q3 — third quartile (75%), Max — maximum value in the sample.

Результаты оценки эффективности

В основной группе доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина, составила 85% (95% ДИ 73,6–92), в контрольной группе — 91,7% (95% ДИ 81,5–96,5), при этом межгрупповая разница оказалась статистически незначимой (*p*=0,261). Таким образом, по достижению первичной конечной точки группы были сопоставимы.

При анализе первичной конечной точки с корректировкой на исходный уровень гемоглобина в основной группе доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина, составила 88,9% (95% ДИ 76,6–95,2), в контрольной группе — 94,3% (95% ДИ 85–98), при этом межгрупповая разница также оказалась статистически незначимой (*p*=0,240). Таким образом, по достижению первичной конечной точки после корректировки на исходный уровень гемоглобина группы также остались сопоставимыми.

Показано, что приём железа в хелатной форме бисглицината в кумулятивной дозе 1800 мг за 2 месяца приводит к статистически сопоставимой частоте достижения целевого уровня гемоглобина, как и при приёме железа в форме сульфата в кумулятивной дозе 12 000 мг за 2 месяца.

Результаты оценки эффективности по первичной конечной точке (доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина к концу исследования) представлены на рис. 2.

В ходе исследования установлено, что применение БАД ВитаФерр, содержащего 30 мг элементарного железа в хелатной форме бисглицината, вызывает статистически значимое повышение среднего уровня гемоглобина с 114 до 118 г/л уже с 15-го дня применения (визит 2), к 30-му дню (визит 3) терапии было достигнуто среднее значение гемоглобина 122 г/л (целевой уровень — 120 г/л), а к 60-му дню (визит 4) средний уровень

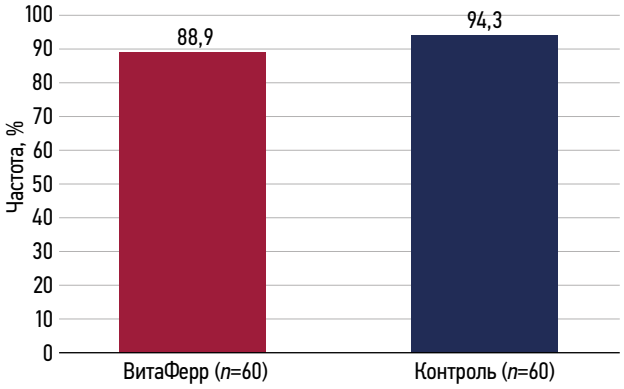


Рис. 2. Доля пациенток, достигших целевого уровня гемоглобина 120 г/л через 60 дней от начала исследования. Межгрупповая разница статистически незначима, *p*=0,2.
Fig. 2. Proportion of patients who reached the target haemoglobin level of 120 g/l after 60 days from the start of the study. Intergroup difference is not statistically significant (*p*=0.2).

гемоглобина составил 128 г/л, что также статистически значимо превышает исходный уровень (*p* <0,001).

Оценка межгрупповых различий в основной и контрольной группах по динамике абсолютного уровня гемоглобина показала статистически значимую межгрупповую разницу лишь на 3-м визите, нивелирующуюся к 4-му визиту, на котором среднее значение гемоглобина в группе БАД ВитаФерр составило 127,9 г/л, а в контрольной группе — 130,6 г/л (*p*=0,079).

В ходе исследования установлено, что БАД ВитаФерр вызывает статистически значимое повышение уровня ферритина с 24,1 до 32,3 нг/мл уже с 15-го дня применения (визит 2), а к 60-му дню (визит 4) средний уровень сывороточного ферритина составил 39,1 нг/мл, что также статистически значимо превышает исходный уровень (*p* <0,001).

При оценке межгрупповых различий в динамике уровня ферритина в основной и контрольной группах (табл. 3) была выявлена статистически значимая межгрупповая разница на 2-м визите, которая нивелировалась на 3–4-м визитах. На 4-м визите абсолютные значения составили: в группе БАД ВитаФерр — 39,1 нг/л, в контрольной группе — 48,8 нг/л (*p*=0,052).

При оценке динамики уровня сывороточного железа (см. табл. 3) не было выявлено статистически значимой межгрупповой разницы на протяжении всего исследования, и на 4-м визите абсолютные значения составили: в группе БАД ВитаФерр — 15,7 мкмоль/л, в контрольной группе — 19,8 мкмоль/л (*p*=0,146).

В основной и контрольной группах динамика изменения числа баллов по ВАШ в опроснике качества жизни EQ-5D была статистически значима (табл. 4) и к последнему визиту составила 8,68 (6,1–11,3) балла в группе БАД ВитаФерр и 6,2 (3,62–8,79) балла в контрольной группе (*p*=0,182). Межгрупповая разница не была выявлена.

Также были рассмотрены результаты оценки качества жизни по отдельным доменам опросника EQ-5D-3L и выполнено соответствующее сравнение групп испытуемых.

В Приложении 1 представлено динамическое распределение индивидуальных профилей здоровья в контрольной и основной группах (КГ и ОГ) на разных этапах исследования — контрольные точки (КТ1–КТ4), соответствующие визитам 1–4. Представленные данные позволяют оценить изменение частоты встречаемости различных профилей здоровья во времени, различия между контрольной и основной группами, статистическую значимость различий (χ^2-критерий Пирсона и соответствующие ему значения *p*).

Статистически значимых различий до начала воздействия по большинству доменов качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), оценённых с помощью инструмента EQ-5D-3L, не обнаружено. Доля респондентов с проблемами в самообслуживании, повседневной деятельности, боли/дискомфорта, тревоги/депрессии не имеет значимых различий между группами.

При оценке динамики компонентов КЖСЗ установлено, что оба вмешательства в целом оказывают положительное влияние, особенно на подвижность и боль/дискомфорт. Сравнение групп обнаруживает статистически значимые различия только к КТ4 (визит 4) для компоненты «боль/дискомфорт» (31% респондентов КГ имеют некоторые проблемы, тогда как в ОГ проблемы есть лишь у 13% респондентов, *p*=0,023). Статистически значимых различий в других компонентах (самообслуживание, привычная активность, тревожность/депрессия) по группам не обнаружено.

Основные результаты, полученные с применением логистической регрессии, для оценки вероятности наличия проблем в компоненте КЖСЗ «боль/дискомфорт» при сравнении характеристик КЖСЗ с популяционными данными репрезентативного опроса населения РФ РМЭЗ (Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ 2018 г.) [13] представлены на рис. 3.

РМЭЗ изначально имеет значительно более низкую вероятность боли/дискомфорта по сравнению с КГ и ОГ (≈15,0%, *p*=0,012). КГ и ОГ схожи по уровню боли/дискомфорта в начале исследования (*p*=0,265). Далее наблюдается снижение уровня проблем с болью/дискомфортом в КГ к КТ2 (22,0%) и КТ3 (23,3%) с последующим возрастанием к КТ4 (30,5%). В ОГ вероятность боли снижается во времени (с 36,7% в КТ1 до 13,3% к КТ4), что говорит о позитивном эффекте вмешательства.

Таким образом, основная группа практически не имеет значимых различий по большинству характеристик КЖСЗ с контрольной группой. Исключение составляют компонента «боль/дискомфорт», где различия в КТ4 (визит 4) статистически значимы на 5% уровне, а также характеристика «хотя бы одна проблема» в компонентах КЖСЗ на 10% уровне значимости в КТ4 (визит 4).

На основании полученных результатов анализа эффективности был сделан вывод, что приём железа в хелатной форме бисглицината в кумулятивной дозе 1800 мг

Таблица 3. Описательная статистика и межгрупповое сравнение (t-критерий Стьюдента) для лабораторных показателей эффективности по визитам
Table 3. Descriptive statistics and intergroup comparison (Student's t-test) for laboratory performance measures by visit

Параметр	Визит	Группа	*n*	Среднее	CO	Min	Q1	M	Q3	Max	*p*
Гемоглобин, г/л	1	Контроль	60	114,1	3,1	110,0	111,0	113,5	117,0	119,0	0,778
		ВитаФерр	60	114,2	3,3	110,0	111,0	115,0	117,0	119,0	
	2	Контроль	60	119,7	7,0	102,0	115,8	119,5	124,0	137,0	0,247
		ВитаФерр	60	118,0	8,9	100,0	112,0	118,0	123,0	142,0	
	3	Контроль	60	124,9	6,8	108,0	120,0	125,5	130,0	140,0	0,011
		ВитаФерр	60	121,5	7,4	105,0	117,0	121,0	127,0	138,0	
	4	Контроль	60	130,6	7,9	113,0	125,0	131,0	137,0	146,0	0,079
		ВитаФерр	60	127,9	8,5	113,0	121,0	126,5	132,0	151,0	
Сывороточное железо, мкмоль/л	1	Контроль	60	8,3	6,3	1,5	3,9	6,5	10,1	30,0	0,773
		ВитаФерр	60	8,0	6,0	1,5	3,2	6,4	10,8	28,2	
	2	Контроль	60	17,3	11,4	3,6	10,2	14,4	19,5	61,0	0,397
		ВитаФерр	60	15,5	11,9	2,2	7,8	13,2	19,0	61,5	
	3	Контроль	60	15,4	11,3	2,3	9,5	13,0	19,2	72,0	0,218
		ВитаФерр	60	13,2	7,9	2,2	7,3	12,9	15,9	37,5	
	4	Контроль	60	19,8	19,1	3,5	11,5	17,0	23,3	153,1	0,146
		ВитаФерр	60	15,7	8,9	2,6	10,1	13,9	19,2	55,2	
Ферритин, нг/мл	1	Контроль	60	19,6	14,9	3,7	11,8	16,0	21,5	93,8	0,135
		ВитаФерр	60	24,1	17,2	9,0	15,4	19,8	25,1	108,6	
	2	Контроль	60	44,6	25,1	12,5	27,8	40,5	52,3	134,4	0,005
		ВитаФерр	60	32,3	21,8	3,2	19,9	27,3	33,9	110,0	
	3	Контроль	60	37,6	18,4	10,7	26,0	35,7	43,8	105,0	0,232
		ВитаФерр	60	33,1	22,4	13,8	21,3	27,3	34,8	149,7	
	4	Контроль	60	48,8	25,3	7,4	34,7	46,7	55,8	150,9	0,052
		ВитаФерр	60	39,1	28,8	4,4	22,6	33,9	47,9	183,9	

Примечание. *n* — количество пациенток в группе, среднее — среднее арифметическое значение, CO — стандартное отклонение, Min — минимальное значение в выборке, Q1 — первый квартиль (25%), M — медиана (50%), Q3 — третий квартиль (75%), Max — максимальное значение в выборке.
Note. *n* — number of patients in the group, среднее — arithmetic mean, CO — standard deviation, Min — minimum value in the sample, Q1 — first quartile (25%), M — median (50%), Q3 — third quartile (75%), Max — maximum value in the sample.

DOI: https://doi.org/10.17816/CS677071

Таблица 4. Результаты оценки эффективности по среднему изменению качества жизни по ВАШ шкалы EQ-5D на 15, 30, 60-й день относительно исходного уровня
Table 4. Efficacy results by mean change in quality of life on the EQ-5D VAS scale at day 15, 30, 60 relative to baseline

Параметр	Визит	Группа	*n*	Скорректированные средние [95% ДИ]	Разность средних [95% ДИ]	Сравнение групп*
ВАШ EQ-5D, баллы	2	ВитаФерр	60	5,56 [3,39–7,72]	2,78 [-0,283–5,85]	0,075
		Контроль	60	2,78 [0,608–4,94]		
	3	ВитаФерр	60	6,21 [3,72–8,7]	1,62 [-1,9–5,14]	0,364
		Контроль	60	4,59 [2,1–7,08]		
	4	ВитаФерр	60	8,68 [6,1–11,3]	2,48 [-1,18–6,13]	0,182
		Контроль	60	6,2 [3,62–8,79]		

Примечание. * ANCOVA, *n* — количество пациенток в группе, ДИ — доверительный интервал.
Note. * ANCOVA, *n* — number of patients in the group, ДИ — confidence interval.

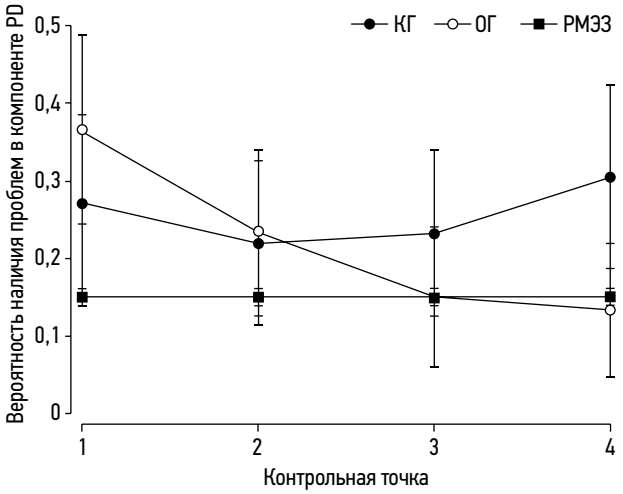


Рис. 3. Оценки вероятности наличия проблем (уровень ответов 2–3) по компоненте качества жизни, связанного со здоровьем, отвечающей за боль / дискомфорт. КГ — контрольная группа, ОГ — основная группа, РМЭЗ — Российский мониторинг экономического положения и здоровья.
Fig. 3. Estimates of the likelihood of problems (response level 2–3) based on the health-related quality of life component responsible for pain / discomfort. КГ — control group, ОГ — main group, РМЭЗ — Russian monitoring of economic situation and health.

Таблица 5. Результаты анализа частоты регистрации нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта
Table 5. The results of the analysis of the frequency of registration of adverse events from the gastrointestinal tract

Нежелательные явления	Группа	*N*	Число пациентов, у которых зарегистрировано	Частота *n/N*, %	Сравнение групп*
Тошнота	ВитаФерр	60	3	5,0	0,491
	Контроль	60	6	10,0	
Рвота	ВитаФерр	60	1	1,7	1,000
	Контроль	60	1	1,7	
Боль в животе	ВитаФерр	60	8	13,3	0,000
	Контроль	60	29	48,3	
Запор	ВитаФерр	60	10	16,7	0,130
	Контроль	60	18	30,0	
Диарея	ВитаФерр	60	1	1,7	1,000
	Контроль	60	1	1,7	
Металлический привкус	ВитаФерр	60	7	11,7	0,000
	Контроль	60	27	45,0	
Вздутие живота	ВитаФерр	60	14	23,3	0,000
	Контроль	60	34	56,7	
Окрашивание кала в чёрный цвет	ВитаФерр	60	3	5,0	0,007
	Контроль	60	14	23,3	
Общее число нежелательных явлений (100% — нежелательные реакции со стороны ЖКТ)	ВитаФерр	60	16	26,7	0,000
	Контроль	60	37	61,7	

Примечание. * критерий Фишера, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
Note. * Fisher's exact test, ЖКТ — gastrointestinal tract.

в сочетании с витаминами за 2 месяца приводит к статистически сопоставимой частоте достижения целевого уровня гемоглобина, сопоставимой динамике уровня гемоглобина, ферритина, сывороточного железа и оценке качества жизни по ВАШ опросника EQ-5D с приёмом железа в форме сульфата в кумулятивной дозе 12 000 мг в течение 2 месяцев, при этом по результатам оценки отдельных доменов опросника EQ-5D-3L выявлена лучшая динамика компоненты «боль/дискомфорт» к 4-му визиту у пациентов, принимавших бисглицинат железа (БАД ВитаФерр).

Результаты оценки безопасности

В настоящем исследовании было зарегистрировано в общей сложности 53 НЯ, 100% которых относились к НР, характерным для препаратов железа и представляющим собой различные диспептические явления.

При оценке частоты возникновения НЯ была выявлена статистически значимая межгрупповая разница по общему числу НЯ, которое в группе БАД ВитаФерр составило 16 (26,7%), в контрольной группе — 37 (61,7%) (p <0,001). При этом металлический привкус во рту в контрольной группе возникал в 4 раза чаще — в 45% против 11,7% в группе БАД ВитаФерр (p <0,001), вздутие живота в контрольной группе отмечалось в 2,4 раза чаще — в 56,7% против 23,3% в группе БАД ВитаФерр (p <0,001), окрашивание кала в чёрный цвет в контрольной группе возникало в 4,7 раза чаще — в 23,3% против 5% в группе БАД ВитаФерр (p=0,007).

Результаты анализа частоты регистрации НЯ со стороны ЖКТ представлены в табл. 5.

Ни одно НЯ не было интерпретировано как медицинское событие, препятствующее продолжению участия пациентки в исследовании.

Случаев отмены исследуемого продукта в связи с развитием НР зарегистрировано не было. В настоящем исследовании не было зафиксировано ни одного серьёзного НЯ, требующего госпитализации пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом исследовании было показано, что приём 1 раз в сутки 30 мг бисглицината железа, усиленного 400 мкг L-метилфолата и витаминами C, B_6 и B_{12}, в течение 60 дней приводит к сопоставимому по частоте достижению целевого уровня гемоглобина, сопоставимой динамике уровня гемоглобина, ферритина, сывороточного железа и оценке качества жизни по ВАШ опросника EQ-5D с приёмом 200 мг элементарного железа в форме сульфата и 60 мг витамина C в сутки в тот же период времени. Также установлено, что при этом приём бисглицината железа был связан с меньшей частотой возникновения НЯ. С учётом более чем шестикратной разницы в кумулятивной дозе железа между группой, получавшей БАД ВитаФерр (кумулятивная доза железа 1800 мг), и контрольной группой (кумулятивная доза 12 000 мг) исследование подтвердило лучшее усвоение железа в составе бисглицината.

Улучшение всасывания железа и переносимости препарата также согласуется с предыдущими исследованиями [14]. Ряд исследований продемонстрировали эффективное всасывание бисглицината железа у пациентов с целиакией [15, 16] и аналогичные гематологические результаты при гораздо более низких дозах добавок у беременных женщин [17–19]. В пилотном исследовании, проведённом S.C. Szarfarc и соавт., было установлено, что 15 мг/день бисглицината железа сопоставимы с сульфатом железа по влиянию на показатели крови матери, при этом дефицит железа наблюдался значительно реже [17].

В рандомизированном клиническом исследовании, проведённом N. Milman и соавт., было установлено, что бисглицинат железа в дозе 25 мг продемонстрировал сопоставимую эффективность с сульфатом железа в дозе 50 мг в профилактике железодефицитных состояний у беременных. При этом частота желудочно-кишечных жалоб в группе бисглицината была ниже, чем в группе сульфата (p=0,001) [18].

Последующее многоцентровое исследование выявило преимущества бисглицината железа в коррекции ЖДА у беременных на 14–18-й неделе гестации. После 8 недель терапии целевого уровня гемоглобина (>11 г/дл) достигли 89,2% пациенток в группе бисглицината против 71,3% в группе сульфата железа (p <0,0001). НЯ регистрировались значительно чаще при применении сульфата железа (p=0,001) [20].

Важно отметить, что в трёх описанных выше исследованиях бисглицинат железа вызывал меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ и обеспечивал высокую приверженность лечению во время беременности [17, 18, 20].

В состав БАД ВитаФерр также входят витамины, которые играют важную роль в поддержании усвоения и метаболизма железа, гемоглобина и эритроцитов. L-метилфолат является легкоусвояемой формой биодоступных фолатов (витамина B_9) и был эффективно использован для лечения мегалобластной и пернициозной (дефицитной по витамину B_{12}) анемии [21, 22]. Недавнее клиническое исследование показало, что комбинация фолатов и соединений железа более эффективна при лечении ЖДА во время беременности, чем только соединения железа [19]. Значительное увеличение сывороточного железа наблюдалось в обеих группах (p <0,001) во время оценки биодоступности, однако в основной группе оно было сравнительно выше, чем в контрольной, в каждой временной точке (p <0,001). Аналогичным образом как в основной, так и в контрольной группе наблюдалось статистически значимое увеличение уровня гемоглобина (p <0,001), эритроцитов (p <0,001), ретикулоцитов (p <0,001), ферритина (p <0,001) и других показателей через 3 и 6 месяцев после приёма добавки. Однако во всех случаях прирост показателей в основной группе

был численно выше, чем в контрольной группе, в каждой временной точке. Применение комбинации фолатов и соединений железа также было связано со значительно меньшим количеством сообщений о тошноте, болях в животе, вздутии живота, запорах и металлическом привкусе во рту (p <0,001).

Роль аскорбиновой кислоты в гомеостазе железа связана с её способностью усиливать всасывание железа в кишечнике. Она эффективно восстанавливает баланс железа и улучшает обмен веществ благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Было доказано, что аскорбиновая кислота сама по себе в течение двух месяцев корректирует дефицит железа у лиц, принимающих добавки [23]. В упомянутом исследовании сообщалось о значительном повышении уровня железа (на 17%; p=0,001), гемоглобина (на 8%; p=0,001) и ферритина (на 12%; p=0,001) в крови после лечения. В другом сравнительном исследовании с участием здоровых женщин-доноров было показано, что применение железа в сочетании с витамином С приводило к более быстрому восстановлению уровня гемоглобина по сравнению с контрольными группами: до исходного (предшествующего донации) уровня показатели восстановились за 1 месяц (в контрольных группах — за 2–3 месяца; межгрупповые различия статистически значимы, p=0,001). Это наблюдалось после развития временного дефицита эритроцитов, вызванного сдачей крови [24].

Витамины группы В, в том числе B_6 и B_{12}, играют важную метаболическую роль в гомеостазе железа. В недавнем сравнительном исследовании с участием беременных женщин с лёгкой формой анемии оценивались добавки, содержащие железо и фолиевую кислоту, с добавлением или без добавления мультимикронутриентов, в том числе витаминов группы В. Добавление мультимикронутриентов привело к незначительному улучшению исходного уровня ферритина и железа в сыворотке крови по сравнению с добавлением только железа и фолиевой кислоты, а также к дальнейшему улучшению по сравнению с добавлением только фолиевой кислоты [25]. Аналогичные результаты были получены в гораздо более масштабном исследовании с участием более 6000 беременных женщин. Из всех групп — (1) только 400 мкг фолиевой кислоты, (2) 400 мкг фолиевой кислоты/40 мг железа или (3) обе группы с мультимикронутриентами — схемы (2) и (3) привели к значительному снижению частоты анемии у матерей на поздних сроках беременности по сравнению с группой (1), при этом не было выявлено различий в заболеваемости или смертности плода при всех вариантах лечения [26]. Как обсуждалось ранее, метаанализ [27] исследований, в которых использовались комбинации нескольких микроэлементов с железом/фолатом, показал, что они эффективно предотвращают анемию во время беременности.

ВОЗ рекомендует небеременным женщинам репродуктивного возраста в популяциях с распространённостью ЖДА 40% и более ежедневный профилактический приём 30–60 мг элементарного железа на протяжении 3 месяцев в календарном году, а в популяциях с распространённостью анемии 20–39% рекомендуется профилактический приём 60 мг железа и 2800 мкг фолиевой кислоты в неделю на протяжении 3 месяцев, далее 3 месяца перерыв, затем профилактику можно повторить [12].

К основным преимуществам настоящего исследования относится его контролируемый дизайн. Важно отметить, что исследование показывает: бисглицинат железа является более безопасной и удобной формой железа благодаря улучшенному всасыванию, лучшей переносимости и более низкой дозировке.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются отсутствие предварительного расчёта размера выборки, открытый дизайн исследования, отсутствие плацебо-контроля, отсутствие контроля диеты пациентов (не велись дневники питания для оценки рациона с целью контроля уровня поступающих с обычной пищей микроэлементов и витаминов в группах, получавших пероральное железо). Также не оценивался уровень витамина С, фолиевой кислоты и витаминов группы В, поэтому не было возможности учесть влияние витаминов на изменение показателей железа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое открытое проспективное пострегистрационное исследование поддержки статуса обмена железа с помощью коррекции диеты с применением БАД ВитаФерр у женщин репродуктивного возраста с лёгкой ЖДА в сравнении с активным контролем в параллельных группах продемонстрировало сопоставимую эффективность новой композиции, содержащей 30 мг железа в хелатной форме (бисглицинат), 400 мкг L-метилфолата, витамины С, B_6 и B_{12}, и уже известного препарата, содержащего 200 мг железа (суточная доза) в виде сульфата в сочетании с витамином С, по частоте достижения пациентками целевого уровня гемоглобина, динамике прироста уровня гемоглобина и ферритина, сывороточного железа и оценке по ВАШ опросника качества жизни EQ-5D. Показано, что бисглицинат железа может статистически значимо повышать уровень сывороточного ферритина уже с 15-го дня применения. При этом исследуемая композиция с бисглицинатом железа показала лучшую переносимость, что выразилось в более низкой частоте возникновения НЯ.

С учётом удобной схемы применения (один раз в сутки в дозе 30 мг) и результатов данного исследования БАД ВитаФерр можно рассматривать как оптимальное средство для профилактики дефицита железа и анемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Распределение индивидуальных профилей здоровья в динамике по группам. doi: 10.17816/CS677071-4323649

Вклад авторов: Бакиров Б.А., Донсков С.В. — разработка концепции и дизайна исследования; Бакиров Б.А., Нагаев И.Р. — отбор участников для исследования и сбор данных; Бакиров Б.А., Донсков С.В., Нагаев И.Р. — участие в анализе и интерпретации данных, подготовка рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 8 от 12.07.2023 г.).

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия. Спонсор не влиял на организацию, планирование и проведение исследования, сбор, хранение, анализ и интерпретацию данных, подготовку рукописи и принятие решения о её публикации, а также на осуществление надзора за исследованием.

Раскрытие интересов. С.В. Донсков является сотрудником медицинского отдела ООО «НПО Петровакс Фарм». Остальные авторы сообщили об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами, интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Appendix 1. Distribution of individual health profiles in dynamics by groups. doi: 10.17816/CS677071-4323649

Authors' contribution: Bakirov B.A., Donskov S.V. — development of the research concept and design; Bakirov B.A., Nagaev I.R. — selection of participants for research and data collection; Bakirov B.A., Donskov S.V., Nagaev I.R. — participation in data analysis and interpretation, preparation of the manuscript. All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (protocol No. 8 dated July 12, 2023).

Funding source. The study was carried out with the support of Petrovax Pharm LLC, Russia. The sponsor had no influence on the organization, planning and conduct of the research, the collection, storage, analysis and interpretation of data, the preparation of the manuscript and the decision on its publication, as well as in the supervision of the research.

Disclosure of interests. S.V. Donskov is an employee of the medical department of Petrovax Pharm LLC. The remaining authors reported a lack of relationships, activities, and interests over the past three years related to third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Iron deficiency anemia", 2024. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2

2. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30–9. doi: 10.1182/blood-2018-05-815944

3. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2

4. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Prevalence of anaemia in women of reproductive age (aged 15-49) (%). Available from: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-(-)

6. Milman NT, Bergholt T. Low-Dose Prophylactic Oral Iron Supplementation (Ferrous Fumarate, Ferrous Bisglycinate, and Ferrous Sulphate) in Pregnancy Is Not Associated With Clinically Significant Gastrointestinal Complaints: Results From Two Randomized Studies. *J Pregnancy.* 2024;2024:1716798. doi: 10.1155/2024/1716798

7. Hertrampf E, Olivares M. Iron amino acid chelates. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004;74(6):435–43. doi: 10.1024/0300-9831.74.6.435

8. Liao Zh-Ch, Guan WT, Chen F, et al. Ferrous bisglycinate increased iron transportation through DMT1 and PepT1 in pig intestinal epithelial cells compared with ferrous sulphate. *J Anim Feed Sci.* 2014;23(2):153–159.

9. Pineda O, Ashmead HD. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001;17(5):381–4. doi: 10.1016/s0899-9007(01)00519-6

10. Ferrari P, Nicolini A, Manca ML, et al. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomedecine & pharmacotherapie.* 2012;66(6):414–418. doi: 10.1016/j.biopha.2012.06.003

11. Fischer JAJ, Cherian AM, Bone JN, Karakochuk CD. The effects of oral ferrous bisglycinate supplementation on hemoglobin and ferritin concentrations in adults and children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2023;81(8):904–920. doi: 10.1093/nutrit/nuac106

12. World Health Organization. (2017). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. World Health Organization. 2017. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/259425. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13. Russian Monitoring of the Economic Situation and Public Health at the Higher School of Economics (RLMS HSE), conducted by the National Research University Higher School of Economics and Demoscope LLC with the participation of the Population Center at the University of North Carolina at Chapel Hill and the Institute of Sociology at the Federal Research Sociological Center of the Russian Academy of Sciences. Survey sites RLMS HSE: http://www.hse.ru/rlms, https://rlms-hse.cpc.unc.edu

14. Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega.* 2022;7(24):20441–20456. doi: 10.1021/acsomega.2c01833

15. Giancotti L, Talarico V, Mazza GA, et al. Feralgine™ a new approach for iron deficiency anemia in celiac patients. *Nutrients.* 2019;11(4):887. doi: 10.3390/nu11040887

16. Mazza GA, Marrazzo S, Gangemi P, et al. Oral iron absorption test with ferrous bisglycinate chelate in children with celiac disease. *Minerva Pediatr.* 2019;71(2):139–143. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04718-6

17. Szarfarc SC, de Cassana LM, Fujimori E, Guerra-Shinohara EM, de Oliveira IM. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Arch Latinoam Nutr.* 2001;51(1 Suppl 1):42–47.

18. Milman N, Jønsson L, Dyre P, Pedersen PL, Larsen LG. Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial. *J Perinat Med.* 2014;42(2):197–206. doi: 10.1515/jpm-2013-0153

19. Bumrungpert A, Pavadhgul P, Piromsawasdi T, Mozafari MR. Efficacy and Safety of Ferrous Bisglycinate and Folinic Acid in the Control of Iron Deficiency in Pregnant Women: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(3):452. doi: 10.3390/nu14030452

20. Abbas AM, Abdelbadee SA, Alanwar A, Mostafa S. Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(24):4139–4145. doi: 10.1080/14767058.2018.1482871
21. Merrell BJ, McMurry JP. Folic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
22. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014;44(5):480–8. doi: 10.3109/00498254.2013.845705
23. Sharma DC, Mathur R. Correction of anemia and iron deficiency in vegetarians by administration of ascorbic acid. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1995;39(4):403–406.
24. Chiamchanya N. Rapid recovery time of hemoglobin level in female regular blood donors with ferrous fumarate and high dose of ascorbic acid supplement. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(2):165–171.
25. Mei Z, Serdula MK, Liu JM, et al. Iron-containing micronutrient supplementation of Chinese women with no or mild anemia during pregnancy improved iron status but did not affect perinatal anemia. *J Nutr.* 2014;144(6):943–948. doi: 10.3945/jn.113.189894
26. Liu JM, Mei Z, Ye R, et al. Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: Double-blind randomized controlled trial in China. *JAMA Intern Med.* 2013;173(4):276–782. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1632
27. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub4

ОБ АВТОРАХ

*** Бакиров Булат Ахатович,** д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3;
ORCID: 0000-0002-3297-1608;
eLibrary SPIN: 9464-0504;
e-mail: bakirovb@gmail.com

Нагаев Ильдар Раильевич;
ORCID: 0000-0001-7844-8866;
eLibrary SPIN: 2238-3660;
e-mail: ildarnag007@yandex.ru

Донсков Сергей Владимирович;
ORCID: 0009-0004-8909-8805;
eLibrary SPIN: 8893-4352;
e-mail: donskovsv@petrovax.ru

AUTHORS' INFO

*** Bulat A. Bakirov,** MD, Dr. Sci. (Medicine); Associate Professor;
address: 3 Lenin st, Ufa, Russia, 450008;
ORCID: 0000-0002-3297-1608;
eLibrary SPIN: 9464-0504;
e-mail: bakirovb@gmail.com

Ildar R. Nagaev;
ORCID: 0000-0001-7844-8866;
eLibrary SPIN: 2238-3660;
e-mail: ildarnag007@yandex.ru

Sergey V. Donskov;
ORCID: 0009-0004-8909-8805;
eLibrary SPIN: 8893-4352;
e-mail: donskovsv@petrovax.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636702 EDN: RIDRSN

Септальная спиртовая абляция у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта левого желудочка

М.С. Ноздрякова[1], Д.А. Залюбовский[1], Д.С. Мазнев[1], Д.С. Евдокимов[1], А.С. Сергеев[2], Е.А. Шлойдо[2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гипертрофическая кардиомиопатия — преимущественно генетически обусловленное заболевание миокарда, которое характеризуется выраженной гипертрофией миокарда, чаще асимметрического характера, и провоцирует диастолическую дисфункцию и обструкцию выходного тракта левого желудочка. Септальная спиртовая абляция является современным малоинвазивным методом хирургического лечения этой патологии.

Цель. Оценка эффективности и динамики течения СН у пациентов после септальной спиртовой абляции.

Материалы и методы. Проведено одногрупповое открытое исследование септальной спиртовой абляции у пациентов с резистентной к лекарственным препаратам гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта левого желудочка, находившихся на стационарном лечении в санкт-петербургской Городской многопрофильной больнице № 2 в период с сентября 2021 г. по февраль 2024 г. Из 157 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией только 65 соответствовали критериям включения. Эффективность септальной спиртовой абляции оценивалась по нормализации максимального градиента давления в выходном тракте левого желудочка и улучшению клинической картины при выписке из стационара через 3 мес. после оперативного вмешательства и при контрольном визите в феврале 2024 г.

Результаты. У прооперированных пациентов отмечено достоверное снижение максимального градиента давления в выходном тракте левого желудочка после септальной абляции с 81,5 до 21,3 мм рт. ст. соответственно (p=0,000001), толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась с 21,6 до 19,6 мм, фракция выброса левого желудочка выросла с 63,3 до 65,1%, а конечно-диастолический размер левого желудочка изменился с 42,6 до 42,1 мм (p=0,62). Интраоперационных осложнений (перфорации коронарных артерий и тампонады, гематомы в месте сосудистого доступа) не отмечено. Большие сердечно-сосудистые события в течение года после септальной спиртовой абляции возникли у 12 пациентов (18,5%), из них 9 случаев декомпенсации сердечной недостаточности (13,8%), 2 случая инфаркта миокарда (3,1%). Установлено достоверное улучшение ФК СН по NYHA с III–IV до I–II функционального класса (p=0,0009).

Заключение. Септальная спиртовая абляция продемонстрировала себя как эффективный и безопасный метод лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии при правильном отборе пациентов.

Ключевые слова: септальная спиртовая абляция; гипертрофическая кардиомиопатия; обструкция выходного тракта левого желудочка.

Как цитировать:
Ноздрякова М.С., Залюбовский Д.А., Мазнев Д.С., Евдокимов Д.С., Сергеев А.С., Шлойдо Е.А. Септальная спиртовая абляция у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта левого желудочка // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 76–83. DOI: 10.17816/CS636702 EDN: RIDRSN

Рукопись получена: 04.10.2024 **Рукопись одобрена:** 11.03.2025 **Опубликована online:** 17.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636702 EDN: RIDRSN

Septal Alcohol Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction

Mariia S. Nozdriakova[1], Dmitrii A. Zalyubovsky[1], Dmitriy S. Maznev[1], Dmitrii S. Evdokimov[1], Aleksei S. Sergeev[2], Eugene A. Shloydo[2]

[1] Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[2] Multidisciplinary City Hospital № 2, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypertrophic cardiomyopathy is a primarily genetically determined myocardial disease characterized by pronounced, often asymmetric, myocardial hypertrophy that results in diastolic dysfunction and left ventricular outflow tract obstruction. Septal alcohol ablation is a contemporary, minimally invasive interventional approach to the treatment of this condition.

AIM: To evaluate the effectiveness of septal alcohol ablation and the progression of heart failure in patients following the procedure.

MATERIALS AND METHODS: A single-group, open-label study was conducted to evaluate the outcomes of septal alcohol ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular outflow tract obstruction resistant to pharmacologic therapy. All patients were hospitalized at St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2 between September 2021 and February 2024. Among the 157 patients diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy, only 65 met the inclusion criteria. The effectiveness of septal alcohol ablation was assessed based on normalization of the peak pressure gradient in the left ventricular outflow tract and improvement in clinical status, evaluated at hospital discharge, three months' post-procedure, and during a follow-up visit in February 2024.

RESULTS: A significant reduction in the peak pressure gradient in the left ventricular outflow tract was observed in postoperative patients following septal alcohol ablation — from 81.5 to 21.3 mm Hg (p=0.000001). Interventricular septal thickness decreased from 21.6 to 19.6 mm, left ventricular ejection fraction increased from 63.3 to 65.1%, and left ventricular end-diastolic diameter changed from 42.6 to 42.1 mm (p=0.62). No intraoperative complications such as coronary artery perforation, cardiac tamponade, or access site hematoma were reported. Major cardiovascular events within one year after septal alcohol ablation occurred in 12 patients (18.5%), including 9 cases (13.8%) of heart failure decompensation and 2 cases (3.1%) of myocardial infarction. A statistically significant improvement in New York Heart Association functional class was observed — from class III–IV to class I–II (p=0.0009).

CONCLUSION: Septal alcohol ablation has proven to be an effective and safe treatment modality for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, provided that appropriate patient selection is ensured.

Keywords: septal alcohol ablation; hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular outflow tract obstruction.

To cite this article:
Nozdriakova MS, Zalyubovsky DA, Maznev DS, Evdokimov DS, Sergeev AS, Shloydo EA. Septal Alcohol Ablation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *CardioSomatics.* 2025;16(1):76–83. DOI: 10.17816/CS636702 EDN: RIDRSN

Submitted: 04.10.2024 **Accepted:** 11.03.2025 **Published online:** 17.03.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы доля кардиомиопатий составляет до 3%, из которых гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) встречается более чем в 60% случаев [1]. ГКМП — это преимущественно генетически обусловленное заболевание миокарда, которое характеризуется выраженной гипертрофией миокарда, чаще асимметрического характера, и провоцирует диастолическую дисфункцию, обструкцию выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), повышая риск возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики России, на долю болезней системы кровообращения в 2022 г. приходилось 43,8% всех причин смертности [2]. Обструкция ВТЛЖ встречается у 25–70% пациентов с ГКМП и непосредственно влияет на выживаемость и клиническое течение. Манифестация ГКМП возможна во всех возрастных группах без чёткой связи с расовой принадлежностью и полом, однако наиболее характерно выявление данного заболевания у лиц молодого, трудоспособного возраста [3]. Именно это определяет социально-экономическую значимость ГКМП.

Лечение симптомных пациентов с ГКМП направлено на уменьшение степени обструкции и снижение максимального градиента давления в ВТЛЖ, улучшение диастолического наполнения ЛЖ. При неэффективности медикаментозной терапии, получаемой в максимальной лечебной дозе или тяжёлой форме заболевания, рассматривается вопрос о проведении редукции межжелудочковой перегородки (МЖП) — класс рекомендаций 1, уровень доказательности B [4]. Один из хирургических методов устранения обструкции ВТЛЖ — септальная спиртовая абляция (ССА) [5, 6]. ССА подходит для определённых категорий пациентов и выступает альтернативой расширенной септальной миоэктомии (СМЭ) по Morrow, которая считается «золотым стандартом» хирургической редукции МЖП при ГКМП [7, 8]. Именно для ряда лиц с ГКМП, имеющих абсолютные или относительные противопоказания для проведения СМЭ (пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, кардиохирургические операции в анамнезе), предпочтительно проведение менее инвазивного и эффективного метода редукции МЖП — септальной абляции.

За прошедшие десятилетия усовершенствована техника проведения спиртовой абляции, чётко сформулированы показания и противопоказания, но и сегодня существует лишь ограниченное количество исследований, посвящённых результатам и прогнозу данного вмешательства, проводимого на базе отечественных центров сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое одногрупповое исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследуемую группу были наличие симптомов с максимальным градиентом в ВТЛЖ более 50 мм рт. ст., подходящая анатомия коронарного русла и септальных артерий по результатам инвазивной коронарографии при неэффективности медикаментозной терапии, а также подписанное информированное согласие.

Критерий невключения: отказ от участия в исследовании.

Критерий исключения: в процессе исследования пациенты из него не исключены.

Условия и продолжительность исследования

Исследование выполнено на базе Городской многопрофильной больнице № 2 (Санкт-Петербург) с сентября 2022 г. по февраль 2024 г.

Описание медицинского вмешательства

Для трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали ультразвуковую систему CVx 3D (Philips Medical Systems) с датчиками S5-1 и X5-1 (от 1,0 до 5,0 МГц).

Стресс-ЭхоКГ проводили с использованием велоэргометра в положении лёжа на спине (лежачий велоэргометр Shiller ERG 911 S/L) в соответствии со стандартным протоколом для оценки провоцируемого градиента ВТЛЖ и времени нагрузки. Провоцируемый пиковый градиент всех пациентов до и после процедуры оценивали после маневра Вальсальвы или с помощью стресс-ЭхоКГ.

Контрастная ЭхоКГ миокарда проводилась для уточнения зоны кровоснабжения септальных ветвей [9]. В качестве контрастного вещества использовались 2 мл йодсодержащего контрастного препарата йопромид (Ультравист 300; Bayer). Контраст вводился через раздутый OTW-баллон с одномоментным выполнением трансторакальной ЭхоКГ.

Всем пациентам проводилась стандартная электрокардиография в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование.

Для проведения септальной абляции использовались стандартные проводниковые катетеры и коронарные проводники вместе с баллонами over-the-wire (OTW) малого диаметра.

Анализ в группах

Всего обследовано 157 пациентов с ГКМП, находившихся на стационарном лечении в Санкт-петербургской городской многопрофильной больнице № 2 в период с сентября 2022 г. по февраль 2024 г. Из них у 81 пациента максимальный градиент давления в ВТЛЖ (в покое или максимальный провоцируемый) составил менее 50 мм рт. ст., а ещё у 11 пациентов имелась неблагоприятная для проведения ССА анатомия септальных артерий, многососудистое поражение коронарного русла или сопутствующий порок митрального клапана, требующие кардиохирургического вмешательства.

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636702

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациентов
Table 1. Initial characteristics of the examined patients

Показатели	Значения
Средний возраст, лет, M±SD	66,1±15,2
Женщин, *n* (%)	35 (53,8)
Мужчин, *n* (%)	30 (46,2)
Курение, *n* (%)	18 (27,7)
Артериальная гипертензия, *n* (%)	58 (89,2)
Ишемическая болезнь сердца, *n* (%)	17 (26,1)
Сахарный диабет 2 типа, *n* (%)	16 (24,6)
Дислипидемия, *n* (%)	45 (69,2)
Ожирение, *n* (%)	26 (40)

Таблица 2. Медикаментозная терапия, проводимая до стационарного лечения
Table 2. Drug therapy administered before inpatient treatment

Показатели	Значения
Бета-блокаторы, *n* (%)	65 (100)
Антагонисты Ca, *n* (%)	20 (30,8)
Петлевые диуретики, *n* (%)	8 (12,3)
Тиазидные диуретики, *n* (%)	40 (61,5)
Ингибиторы ангиотензипревращающего фермента / сартаны, *n* (%)	52 (80)
Ацетилсалициловая кислота, *n* (%)	35 (53,8)
Клопидогрел, *n* (%)	13 (20)
Пероральные антикоагулянты, *n* (%)	10 (15,4)
Статины, *n* (%)	45 (69,2)

В результате в открытое одногрупповое исследование включены 65 пациентов с ГКМП с обструкцией (латентной или динамической) ВТЛЖ в возрасте от 35 до 89 лет (средний 66,1±15,2 лет), среди которых 35 (53,8%) женщин и 30 (46,2%) мужчин с симптомами обструкции ВТЛЖ, не поддающимися медикаментозному лечению в максимально переносимых дозах. Среди обследованных пациентов чуть менее трети имели в анамнезе курение (27,7%), сахарный диабет (24,6%), ишемическую болезнь сердца (26,1%), в то время как гипертоническая болезнь отмечалась у 89,2% лиц, включённых в исследование (табл. 1). Анализ терапии пациентов до стационарного лечения представлен в табл. 2.

Показанием к выполнению ССА были симптомные пациенты с максимальным градиентом в ВТЛЖ более 50 мм рт. ст., подходящая анатомия коронарного русла и септальных артерий по результатам инвазивной коронарографии при неэффективности медикаментозной терапии.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам проводилось обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, а также физикальный осмотр.

Измерения толщины перегородки, диаметра ВТЛЖ, передне-систолического движения митрального клапана, митральной регургитации, пикового градиента ВТЛЖ, конечного диастолического объёма левого желудочка, конечного систолического объёма левого желудочка и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) проводились в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [10].

Оценка клинического состояния пациентов с хронической СН осуществлялась с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), оценка функционального класса (ФК) стенокардии напряжения — по клинической картине.

Основной исход исследования

Максимальный градиент давления в ВТЛЖ; частота больших сердечно-сосудистых событий [ухудшение течения сердечной недостаточности (СН) и стенокардии в виде нарастания ФК, инфаркт миокарда, летальный исход], оценка клинического состояния пациентов с хронической СН, клиническая оценка ФК стенокардии напряжения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрен Локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 11.11.2020 г.). Все пациенты подписали добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проводили при помощи пакета программ SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., США). Средние величины представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. В случае нормального распределения количественного признака при оценке различий между группами использовали *t*-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении — тест Вилкоксона–Манна–Уитни. Критерием значимости различий считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

В исследование включены 65 пациентов, среди которых 35 (53,8%) женщин и 30 (46,2%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 66,1±15,2 года. Основные анамнестические данные (факторы риска и сердечно-сосудистые заболевания), а также принимаемая терапия до ССА приведены в табл. 1 и 2.

Основные результаты исследования

Максимальный градиент в ВТЛЖ до операции составил 81,5 мм рт. ст., после провокационных проб 122,9 мм рт. ст. При ЭхоКГ-исследовании при выписке из стационара в сравнении с исходными данными установлено достоверное снижение максимального градиента давления в ВТЛЖ после ССА: 81,5 и 21,3 мм рт. ст. соответственно (p=0,000001). Такая тенденция сохранилась и при контрольном визите, проведённом всем пациентам в феврале 2024 г. (срок от оперативного вмешательства составил от 3 до 18 мес.) (рис. 1).

По данным исходной ЭхоКГ толщина МЖП 21,55 мм, ФВЛЖ 65,37%, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 42,6 мм. Толщина МЖП, КДР ЛЖ и ФВЛЖ при выписке из стационара составили 19,6 мм, 42,1 мм и 65,43% соответственно (p=0,62), при контрольном визите значимых отклонений этих параметров не отмечено (табл. 3).

Согласно результатам коронарографии при ССА средний диаметр септальной артерии воздействия составил 1,94 мм, объём вводимого спирта — 1,06 мл. Подтверждение оптимальной зоны воздействия осуществлялось эхокардиографически после селективного контрастирования миокарда через целевую септальную артерию. Интраоперационных осложнений (перфорации коронарных артерий и тампонады, гематомы в месте сосудистого доступа) не отмечено.

Большие сердечно-сосудистые события в течение года после ССА возникли у 11 (16,9%) пациентов, из них 9 (13,8%) случаев декомпенсации СН, 2 (3,1%) случая инфаркта миокарда (рис. 2 и 3).

Имплантация постоянного кардиостимулятора после ССА в связи с развитием атриовентрикулярной блокады III степени потребовалась в 8 (12,3%) случаях. Такое событие — ожидаемое возможное последствие процедуры, о котором пациенты проинформированы до проведения операции.

Сравнение клинического статуса до ССА и состояния пациентов при выписке показало достоверное снижение ФК СН: большинство прооперированных пациентов — 55 (84,6%) — при выписке из стационара имели II ФК СН.

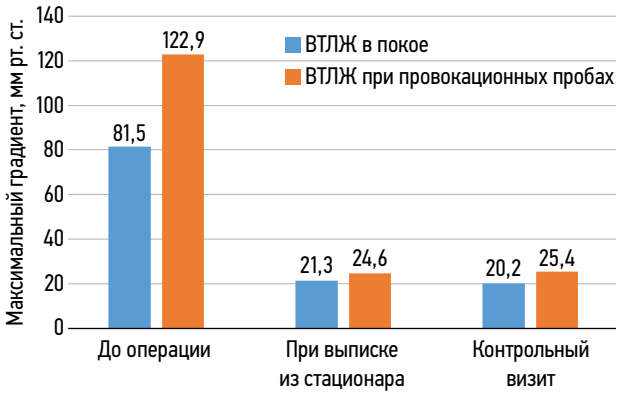


Рис. 1. Динамика эхокардиографических показателей.
ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка.
Fig. 1. Dynamics of echocardiographic parameters.
ВТЛЖ — left ventricular outflow tract.

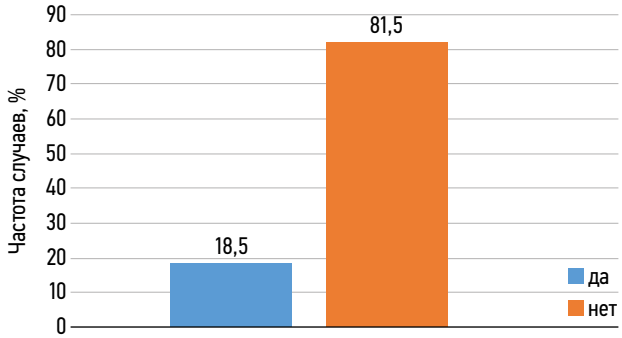


Рис. 2. Частота больших сердечно-сосудистых событий.
Fig. 2. Frequency of major cardiovascular events.

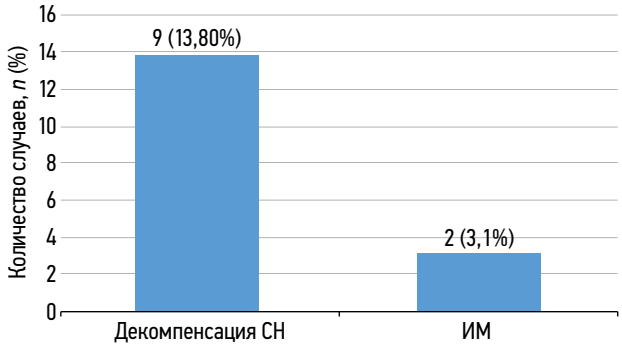


Рис. 3. Структура больших сердечно-сосудистых событий.
ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность.
Fig. 3. Structure of major cardiovascular events.
ИМ — heart attack, СН — heart failure.

Таблица 3. Сравнение исходных и послеоперационных эхокардиографических данных
Table 3. Comparison of baseline and postoperative echocardiographic data

Показатель	До операции	Контрольный визит	p
Фракция выброса левого желудочка, %	65,37	65,43	0,18
Max градиент в выходном тракте левого желудочка, мм рт. ст.	81,56	21,3	<0,000001
Max градиент в выходном тракте левого желудочка при провокационных пробах, мм рт. ст.	122,91	24,6	<0,000001
Межжелудочковая перегородка, мм	21,55	19,6	0,5
Конечный-диастолический размер левого желудочка, мм	42,60	42,1	0,62
Левое предсердие, мм	42,69	43,4	0,62

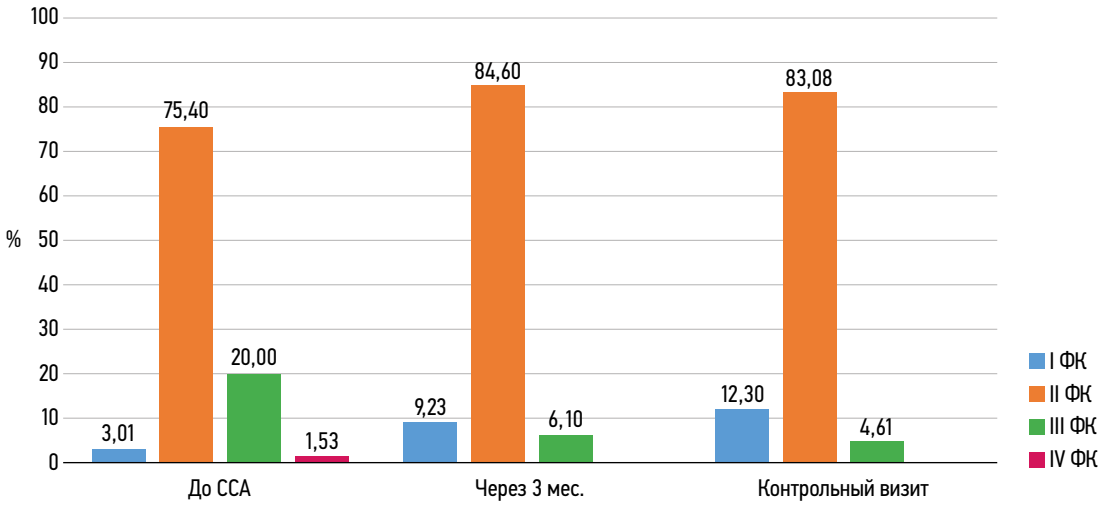


Рис. 4. Изменения функционального класса сердечной недостаточности в динамике. ССА — спиртовая септальная абляция, ФК — функциональный класс.
Fig. 4. Dynamic changes in the functional class of heart failure. ССА — alcohol septal ablation, ФК — functional class.

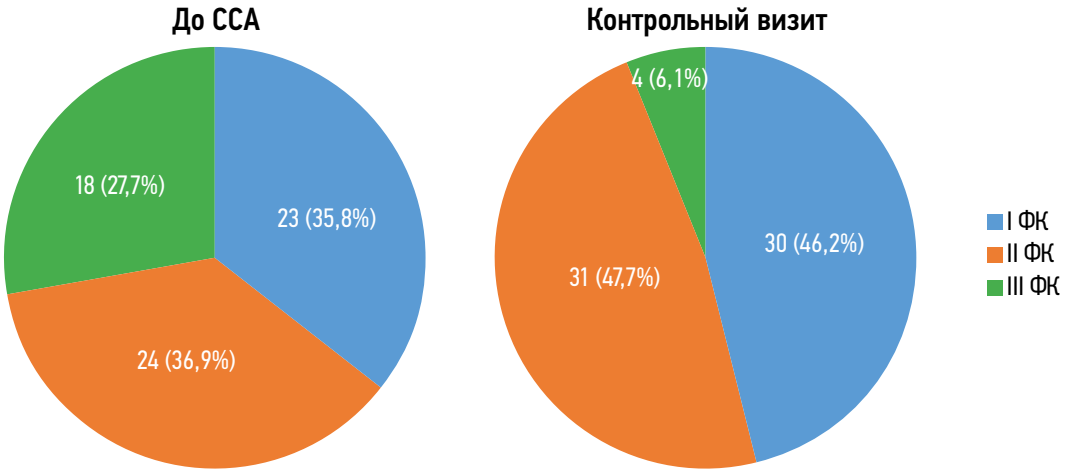


Рис. 5. Изменения функционального класса стенокардии напряжения в динамике. ССА — спиртовая септальная абляция, ФК — функциональный класс.
Fig. 5. Dynamic changes in the functional class of angina pectoris. ССА — alcohol septal ablation, ФК — functional class.

Только у 3 (4,61%) пациентов сохранился при выписке исходный III ФК СН (p=0,0009). Пациентов с IV ФК СН на контрольном визите не отмечено (рис. 4).

По шкале ШОКС средние баллы пациентов по всем ФК имели тенденцию к уменьшению среднего значения: у пациентов с I ФК до ССА — 2,5 балла, через 3 мес. — 1,83 балла, на контрольном визите — 1,75 балла. Такая динамика наблюдалась и во II ФК СН, и в III ФК СН. Пациент с IV ФК СН, который имел 13 баллов по шкале ШОКС, после лечения по баллам перешёл в III ФК СН.

При оценке динамики клинической картины при контрольном визите (рис. 5) отмечено достоверное снижение количества пациентов с III ФК стенокардии напряжения более чем в 4 раза по сравнению с дооперационными данными (с 18 до 4 человек) и увеличение пациентов с I ФК (с 23 до 30 человек) и II ФК (с 24 до 31 человек) стенокардии напряжения (p=0,0004).

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки значимости и репрезентативности полученных данных проанализированы научные работы зарубежных коллег по теме септальной абляции и включающие большие выборки пациентов. Немаловажными представляются итоги работы группы экспертов во главе с J. Veselka, опубликованной в 2016 г. и посвящённой анализу Европейского регистра септальной абляции (EPCA). Регистр включал 1275 пациентов со средним периодом наблюдения, превышающим 5 лет. В ходе анализа EPCA установлено, что септальная абляция характеризуется низкой периоперационной летальностью (1%), хорошей выживаемостью в пятилетний срок (89%). В раннем послеоперационном периоде в 12% случаев имплантированы постоянные электрокардиостимуляторы, а 10% потребовались повторные интервенции в связи с остаточной обструкцией [11].

Ещё одним исследованием, посвящённым септальной абляции, была работа S.F. Nagueh и соавт., которые проанализировали данные северо-американского регистра ССА и продемонстрировали 97, 86 и 74% выживаемость к 1, 5 и 9-му годам наблюдения соответственно. Кроме того, отмечено, что в имплантации постоянных электрокардиостимуляторов нуждались 8,9% пациентов, а 137 (15,7%) больным потребовались повторные интервенции в связи с резидуальной обструкцией ВТЛЖ [12].

Результаты работы отечественных авторов, включивших в исследование 212 пациентов с ГКМП с обструкцией ВТЛЖ, которым выполнена ССА, также отметили значимое улучшение как клинической картины — средний ФК хронической СН улучшился с 2,5±0,6 до 1,5±0,6, — так и нормализацию градиента в ВТЛЖ. В отдалённом периоде градиент ВТЛЖ снизился с 60 (40–89) до 15 (9–124) мм рт. ст. в покое и с 108 (80–135) до 26 (16–49) мм рт. ст. после провокации. Авторы также установили взаимосвязь между исходным градиентом давления в ВТЛЖ и частотой повторных ССА — наблюдалась более высокая частота реопераций у пациентов с выраженным градиентом ВТЛЖ в покое (p=0,046, отношение рисков 2,12 (95% доверительный интервал 1,00–4,49) [13].

Таким образом, результаты исследования сопоставимы с данными, полученными зарубежными и отечественными коллегами. В ходе нашего наблюдения нормализация градиента в ВТЛЖ — основной фактор, способствующий улучшению клинической картины — снижению ФК СН и стенокардии. В дальнейшем требуется увеличение числа обследованных пациентов, проходивших лечение на базе отечественных центров сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии, а также расширение периода наблюдения с целью повышения прогностической значимости исследования.

Ограничения исследования

Возможное ограничение нашего исследования — вариабельный срок наблюдения за пациентами после операции. С целью нивелирования данного фактора планируются дальнейшие контрольные визиты и сбор конечных точек в отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие недостатков, связанных с риском развития периоперационных аритмических событий, а также сохранения остаточной обструкции ВТЛЖ, ССА демонстрирует себя как действенный, не требующий длительной реабилитации метод хирургической редукции МЖП, более воспроизводимый, нежели СМЭ по Morrow, и в то же время характеризующийся хорошей выживаемостью пациентов. Достоверная и стойкая редукция обструкции ВТЛЖ в сочетании с улучшением клинической картины наблюдалась как при выписке из стационара после операции, так и при последующем контрольном визите. Оптимизация методики и техники операции, внедрение эффективного интраоперационного контроля за зоной абляции позволяет добиться максимальной эффективности при минимально необходимой зоне повреждения миокарда, что значительно снижает вероятность возникновения осложнений процедуры.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Мазнев Д.С. — разработка концепции статьи, получение и сбор данных, редактирование и написание текста статьи; Евдокимов Д.С. — статистическая обработка данных, написание текста статьи; Залюбовский Д.А. — сбор и обработка материалов, написание текста и оформление статьи; Ноздрякова М.С. — сбор и обработка материалов, написание текста и оформление статьи; Сергеев А.С. — сбор данных и написание текста статьи; Шлойдо Е.А. — редактирование и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 11.11.2020 г.).

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Maznev D.S. — development of the article concept, obtaining and collecting data, editing and writing the article text; Evdokimov D.S. — statistical data processing, writing the article text; Zalyubovsky D.A. — collection and processing of materials, writing the text and designing the article; Nozdriakova M.S. — collection and processing of materials, writing the text and designing the article; Sergeev A.S. — data collection and writing the article text; Shloydo E.A. — editing and writing the article text. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Mechnikov North-Western State Medical University (Protocol No. 8 dated November 11, 2020).

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Elliott P, Charron P, Blanes JRG, et al. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(2):164–173. doi: 10.1093/eurheartj/ehv497
2. Healthcare in Russia. 2023: statistical collection. Moscow: Rosstat; 2023. P. 24–25. (In Russ.)
3. Velieva LM, Dzhordzhykiya RK. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: historical aspects and modern methods of treatment (review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020;13(2):55–62. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(2).55-62 EDN: JYFSTC
4. Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541 EDN: MXDYLE
5. Scholtz S, Rudolph V, Reil J-C. Alcohol Septal Ablation or Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2023;12(20):6628. doi: 10.3390/jcm12206628
6. Gragnano F, Pelliccia F, Guarnaccia N, et al. Alcohol Septal Ablation in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Contemporary Perspective. *J Clin Med.* 2023;12(8):2810. doi: 10.3390/jcm12082810
7. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Surgical myectomy and septal ablation. *Circ Res.* 2017;121:771–783 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309348
8. Dzhordzhikiia RK, Volodiukhin MYu, Safarova DF, et al. Comparative assessment of different surgical treatment methods in obstructive hypertrophic cardio myopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2020;8(3):51–58. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-51-58 EDN: DFFFQV
9. Nikolaeva IE, Plechev VV, Mukhametyanov AM, et al. Contrast Enhanced Echocardiography-Controlled Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Creative Surgery and Oncology.* 2019;9(2):132–137. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-132–137 EDN: YRVOKU
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
11. Veselka J, Jensen MK, Liebregts M, et al. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1517–1523. doi: 10.1093/eurheartj/ehv693
12. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy a multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(22):2322–2328. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.073
13. Kashtanov MG, Reitblat OM, Mishina MO, et al. Alcohol septal ablation and outcomes in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy depending on outflow gradient and basal hypertrophy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2024;12(1(43)):80–89. doi: 10.33029/2308-1198-2024-12-1-80-89 EDN: RDTLKF

ОБ АВТОРАХ

*** Евдокимов Дмитрий Сергеевич;**
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: 0000-0002-3107-1691;
eLibrary SPIN: 5260-0063;
e-mail: kasabian244@gmail.com

Ноздрякова Мария Сергеевна;
ORCID: 0009-0001-3795-0347;
eLibrary SPIN: 3647-2251;
e-mail: mariyanoz22@yandex.ru

Залюбовский Дмитрий Андреевич;
ORCID: 0009-0000-1909-5175;
eLibrary SPIN: 2920-3583;
e-mail: dmitrijzalubovskij@mail.ru

Мазнев Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5486-5251;
eLibrary SPIN: 7594-1896;
e-mail: fonmaznev@gmail.com

Сергеев Алексей Сергеевич, врач;
ORCID: 0000-0002-3719-7869;
eLibrary SPIN: 9281-1156;
e-mail: rho-gmpb2@rambler.ru

Шлойдо Евгений Антонович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8555-3023;
eLibrary SPIN: 7661-8854;
e-mail: rho-gmpb2@rambler.ru

AUTHORS' INFO

*** Dmitrii S. Evdokimov;**
address: 41 Kirochnaya st, St. Petersburg, Russia, 191015;
ORCID: 0000-0002-3107-1691;
eLibrary SPIN: 5260-0063;
e-mail: kasabian244@gmail.com

Mariia S. Nozdriakova;
ORCID: 0009-0001-3795-0347;
eLibrary SPIN: 3647-2251;
e-mail: mariyanoz22@yandex.ru

Dmitrii A. Zalyubovsky;
ORCID: 0009-0000-1909-5175;
eLibrary SPIN: 2920-3583;
e-mail: dmitrijzalubovskij@mail.ru

Dmitriy S. Maznev, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5486-5251;
eLibrary SPIN: 7594-1896;
e-mail: fonmaznev@gmail.com

Aleksei S. Sergeev, MD;
ORCID: 0000-0002-3719-7869;
eLibrary SPIN: 9281-1156;
e-mail: rho-gmpb2@rambler.ru

Eugene A. Shloydo, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8555-3023;
eLibrary SPIN: 7661-8854;
e-mail: rho-gmpb2@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

Прогностическое значение параметра аутофлюоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ

Д.Ю. Коновалова[1], П.А. Лебедев[1], А.А. Логинов[2], Р.А. Поваляева[2], Д.В. Корнилин[3], В.Н. Гришанов[3], М.В. Комарова[3]

[1] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;
[2] Самарская областная клиническая больница им В.Д. Середавина, Самара, Россия;
[3] Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Программный гемодиализ (ПГД) до сих пор остаётся наиболее распространённой формой заместительной почечной терапии, потребность в которой значительна. Эта высокозатратная технология усовершенствована в последние десятилетия, однако уровень смертности всё ещё высок. В настоящее время выявлен целый ряд параметров, ассоциированных с негативным прогнозом, среди которых аутофлюоресценция кожи (АФК) — доступный способ определения в тканях конечных продуктов гликирования (гликотоксинов).

Цель. Установить прогностическую роль АФК, а также её взаимосвязи с клиническими показателями и метаболическими сдвигами у пациентов, получающих ПГД.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение (средний срок 49 мес.) включены 88 пациентов (47 из них — мужчины), получающих ПГД, средний возраст — 58,01±13,79 года. Оригинальный ридер использован для неинвазивного определения АФК. Первичной конечной точкой выбрана общая летальность.

Результаты. Подтверждено значительное увеличение АФК у пациентов, получающих ПГД. Параметр АФК детерминирован (R^2=46%) индексом коморбидности Чарльсона, табакокурением (годы) и калием крови. Также установлены высокозначимые прямые коррелятивные связи с параметрами гипертрофии левого желудочка и отрицательные — с его фракцией выброса. Смертельный исход зарегистрирован у 38 пациентов, наиболее часто ассоциирован с острой сердечно-сосудистой недостаточностью у 23 (61%). Уровень АФК, измеренный исходно в сочетании с альбумином, щелочной фосфатазой, С-реактивным белком крови, в модели прогноза общей смертности обеспечили чувствительность 72%, специфичность 84%. Модель с включением параметра динамики АФК обеспечивает чувствительность 89%, специфичность — 91%, точность прогноза — 89,9%.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать АФК как интегральный независимый параметр прогноза общей летальности, отражающего воспалительный, метаболический, электролитный профиль и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у пациентов ПГД.

Ключевые слова: параметр аутофлюоресценции кожи; программный гемодиализ; прогноз; общая летальность; сердечно-сосудистая смертность.

Как цитировать:
Коновалова Д.Ю., Лебедев П.А., Логинов А.А., Поваляева Р.А., Корнилин Д.В., Гришанов В.Н., Комарова М.В. Прогностическое значение параметра аутофлюоресценции кожи у пациентов, получающих программный гемодиализ // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 84–93. DOI: 10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

Рукопись получена: 10.10.2024 **Рукопись одобрена:** 03.04.2025 **Опубликована online:** 10.04.2025

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

Prognostic Significance of Skin Autofluorescence in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

Darya Y. Konovalova[1], Petr A. Lebedev[1], Andrey A. Loginov[2], Raisa A. Povalyaeva[2], Dmitriy V. Kornilin[3], Vladimir N. Grishanov[3], Marina V. Komarova[3]

[1] Samara State Medical University, Samara, Russia;
[2] Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia;
[3] Korolev Samara National Research University, Samara, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Maintenance hemodialysis remains the most common modality of renal replacement therapy, with a consistently high demand. Despite technological advances in recent decades, this high-cost treatment is still associated with a substantial mortality rate. Currently, numerous parameters linked to poor prognosis have been identified, among which skin autofluorescence represents an accessible method for assessing tissue accumulation of glycation end-products (glycotoxins).
AIM: To determine the prognostic value of skin autofluorescence and its associations with clinical parameters and metabolic disturbances in patients undergoing maintenance hemodialysis.
MATERIALS AND METHODS: A total of 88 patients (47 men) undergoing maintenance hemodialysis were prospectively observed over a mean period of 49 months. The mean age was 58.01±13.79 years. Skin autofluorescence was noninvasively assessed using a specialized reader. All-cause mortality was selected as the primary endpoint.
RESULTS: A significant increase in skin autofluorescence was confirmed in patients receiving maintenance hemodialysis. Skin autofluorescence was found to be determined (R^2=46%) by the Charlson comorbidity index, duration of tobacco use (in years), and serum potassium levels. Skin autofluorescence demonstrated statistically significant correlations with parameters of left ventricular hypertrophy and negative correlations with left ventricular ejection fraction. Death occurred in 38 patients, most commonly due to acute cardiovascular failure (23 patients, 61%). Baseline skin autofluorescence level, combined with serum albumin, alkaline phosphatase, and C-reactive protein levels, yielded a prognostic model for all-cause mortality with 72% sensitivity and 84% specificity. A model incorporating skin autofluorescence changes achieved 89% sensitivity, 91% specificity, and 89.9% predictive accuracy.
CONCLUSION: The findings support the use of skin autofluorescence as an integral, independent predictor of all-cause mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. Skin autofluorescence reflects inflammatory and metabolic status, electrolyte imbalances, and cardiovascular remodeling.

Keywords: skin autofluorescence; maintenance hemodialysis; prognosis; all-cause mortality; cardiovascular mortality.

To cite this article:
Konovalova DYu, Lebedev PA, Loginov AA, Povaliaeva RA, Kornilin DV, Grishanov VN, Komarova MV. Prognostic Significance of Skin Autofluorescence in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *CardioSomatics*. 2025;16(1):84–93. DOI: 10.17816/CS636905 EDN: AMXZKA

Submitted: 10.10.2024 **Accepted:** 03.04.2025 **Published online:** 10.04.2025

ECO•VECTOR
Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время в общей популяции расчёт численность населения с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), последняя из которых ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью, превышающей в 10–20 раз популяционный уровень [1]. Для продления общей выживаемости населения разработаны методы заместительной почечной терапии (ЗПТ), в частности программный гемодиализ (ПГД): на него приходится около 69% всех видов ЗПТ и 89% всех видов диализа [2, 3].

К факторам риска, характерным для ХБП, относят уремические токсины, фосфатемию, перегрузку объёмом, окислительный стресс и хроническое воспаление, способствующие ускорению развития атеросклероза и повышению смертности [4]. Окислительный стресс возникает на ранних стадиях ХБП, прогрессирует со снижением почечной функции и ещё больше усугубляется на её финальной стадии. К разновидности метаболического стресса относят задержку в организме большого количества токсинов, в том числе конечных продуктов гликирования (КПГ), или гликотоксинов.

КПГ — соединения, образующиеся вследствие неэнзимной связи углеводов с белками, жирами, нуклеиновыми кислотами. Биологическая роль их многообразна: соединяясь с соответствующими рецепторами клеток эндотелия, они промотируют его дисфункцию; кроме того, реагируя с ядерными рецепторами, способны влиять на экспрессию генов, усиливая воспалительный ответ, напрямую воздействуя на протеом человека. Определение концентрации КПГ в тканях представляет важную информацию с клинической точки зрения, поскольку она более тесно связана с ремоделированием органов сосудистой системы и прогнозом [5]. В процессе приготовления пищи нутриенты активно взаимодействуют между собой. Особое значение среди этих процессов имеет взаимодействие сахаров и белков, так называемое гликирование, или реакция Майяра. Процесс многоступенчатый: включает этапы конденсации, распада и разложения, полимеризации с образованием КПГ. Поступление экзогенных КПГ с пищей и в процессе курения, образование эндогенных субстанций в результате карбонильного стресса активирует воспалительную активность, свойственную терминальной почечной недостаточности на фоне выраженной азотемии. Элиминация КПГ происходит за счёт связывания с растворимыми циркулирующими рецепторами к ним, а также медленно текущими реакциями распада. Почки в значительной степени вовлечены в процесс элиминации, и снижение их функции приводит к быстрому увеличению тканевого пула КПГ. Именно поэтому клиническая оценка содержания КПГ в тканях достоверно установлена в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом (СД) (акселерация гликирования) и ХБП [6].

Метод определения аутофлюоресценции кожи (АФК) достоверно отражает аккумуляцию КПГ в коже, несмотря на то что не все депозиты КПГ способны к флюоресценции. В России коммерческие отечественные аппараты — ридеры АФК недоступны, хотя в литературе описано клиническое применение оригинальных приборов, в том числе в сопоставлении с наиболее известным ридером АФК (Diagnoptics Technologies BV, Гронинген, Нидерланды) [7].

Имеющаяся литература позволяет рассматривать АФК в качестве интегрального параметра, отражающего процессы воспаления, функционального и структурного ремоделирования жизненно важных органов — сердца и почек, а также артериальной системы у пациентов с различными стадиями ХБП. Поэтому клиническая апробация оригинальных приборов — ридеров АФК, обладающих простотой применения, неинвазивностью, низкими трудозатратами, несомненно, актуальна [8].

Цель исследования — определить значимость АФК как предиктора общей смертности у пациентов, получающих ПГД, с использованием оригинального прибора — ридера. В задачи исследования входило получение модели прогноза с использованием АФК в динамике и её характеристика во взаимосвязи с актуальными биохимическими, клиническими и инструментальными параметрами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: пациенты с терминальной почечной недостаточностью обоего пола в возрасте от 23 до 80 лет, находящиеся на ЗПТ методом ПГД не менее года.

Критерии невключения: известные острые инфекционные, онкологические заболевания в активной фазе, цирроз печени, тяжёлая сердечная и лёгочная недостаточность, неспособность к самообслуживанию, деменция, острые сердечно-сосудистые состояния, беременность, кормление грудью, отсутствие информированного согласия.

Условия и продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование осуществлен с июня по декабрь 2017 г. Период наблюдения ограничен мартом 2024 г. и составил от 16 до 67 мес., в среднем 49,5 мес. Исследование проводили на базе Самарского областного центра нефрологии и диализа на территории Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Согласно целям исследования выделена одна основная группа.

Методология исследования

Под наблюдением находились 88 пациентов в возрасте от 23 до 80 лет, средний возраст 58,01±13,79 года, с терминальной почечной недостаточностью 5-й стадии,

находящимися на ПГД, среди них мужчин — 47 (53,4%). Около 60% пациентов относились к возрастной категории 56–77 лет. Распространённость курения была значительной — 36% с явным преобладанием мужчин — 87,5%.

Стаж получения интервенционной ЗПТ составляет от 1 года до 30 лет, в среднем 7,66±5,61 года. 67 (76%) пациентов получали ПГД в срок от 1 года до 10 лет и ещё 17 (19%) пациентов — в срок от 11 до 20 лет. Самыми распространёнными причинами терминальной почечной недостаточности были хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз в 32 (36%) случаях, хронический гломерулонефрит в 22 (25%) случаях, а также поликистоз — 16 (18%) случаев, мочекаменная болезнь — 9 (10%), диабетическая нефропатия у 6 (7%) пациентов, удвоение почки у 3 (3%) пациентов, у 1 (1%) пациента миеломная болезнь..

Методы регистрации исходов

Изучены клинические, антропометрические, биохимические параметры, основные эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры. На первом визите собрана вся анамнестическая информация, проведена регистрация АФК, антропометрии, изучена история болезни и результаты лабораторных исследований, в течение 1 мес. от регистрации первого показателя выполнена ЭхоКГ, заполнена карта исследуемого пациента по сформированной заранее форме. Через год этим пациентам вновь измерена АФК и в течение 4 лет велось наблюдение за исходом заболевания (развитием осложнений, вторичными событиями) и регистрация летального исхода.

Параметр АФК определяли с помощью оригинального прибора (ридера), разработанного коллективом кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета им. акад. С.П. Королева [9]. Для возбуждения флюоресценции использовали светодиод с пиковой длиной волны 365 нм. В отличие от аналогов спектральная селекция осуществляется абсорбционными светофильтрами. Освещаемый участок кожи имеет форму круга диаметром 10 мм. Аналоговая электроника флюориметра включает два фотоприёмных канала на кремниевых фотодиодах, работающих в импульсном режиме с целью повышения помехоустойчивости. Программное обеспечение управляет режимами работы флюориметра, обеспечивает проведение количественной обработки результатов, визуализирует и сохраняет диагностические данные. Диагностический показатель — АФК — определяется отношением интенсивности автофлюоресцентного излучения к интенсивности отражённого ультрафиолетового излучения. Само измерение производится в течение 2 мин после аппликации внутренней поверхности предплечья на панель прибора. Параметр АФК определялся как среднее арифметическое из 3 последовательных измерений.

Для оценки коморбидного статуса использовали шкалу Charlson [10]. Нутритивный индекс риска: Nutritional Risk index (RNI), в основу которого положены концентрация альбумина и соотношение веса пациента к идеальному, рассчитывался по методике E. Barge-Caballero и соавт. [11].

Этическая экспертиза

Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике при Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина согласно выписке из протокола №123 от 22 марта 2017 г. с применением оригинального ридера АФК.

Статистическая обработка

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NewYork, USA, лицензия № 5725-A54. Описательные статистики представили в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3]. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена и Пирсона. Применяли моделирование с помощью множественного линейного и логистического регрессионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники (объекты) исследования

Для всех включённых в исследование пациентов рассчитан индекс коморбидности Чарльсона: максимальное количество баллов, а именно 5, — у 67 (76,2%) человек, 4 балла — у 15 (17%), 3 балла — у 6 (6,8%), 2 и менее баллов не зарегистрировано ни у одного участника (Критерий Пирсона χ^2=78,8; p <0,001).

По критериям нутритивного статуса по RNI распределение следующее: у 69 (78,4%) наблюдаемых — индекс более 97,5, что подтверждает отсутствие нутритивной недостаточности. У 14 (15,9%) пациентов — умеренная нутритивная недостаточность (RNI 83,6–97,5), у 5 (5,7%) наблюдаемых — тяжёлая нутритивная недостаточность (RNI <83,5, Критерий Пирсона χ^2=0,941, p=0,625). Индекс массы тела для всех пациентов составил 25,66±3,33 кг/м^2. Систолическое (137,15±15,08 мм рт. ст.) и диастолическое артериальное давление (83,41±11,83 мм рт. ст.) свидетельствовали об удовлетворительном уровне гипотензивной терапии. Эритроциты, гемоглобин, гематокрит достоверно ниже референсных значений у большинства пациентов, получающих ПГД. Наблюдали ярко выраженную воспалительную реакцию (оценённую с помощью С-реактивного белка, ферритина), хотя она и не сопровождалась лейкоцитозом. Метаболические сдвиги имели типичные изменения по параметрам креатинина и мочевины, которые многократно превышают контрольные значения, также как активность паратиреоидного гормона (ПТГ) на фоне фосфатемии и гиперкалиемии (табл. 1).

В ходе наблюдения выявлены несмертельные осложнения, большинство из которых относились к неинфекционным (табл. 2).

Таблица 1. Данные общего и биохимического анализов крови
Table 1. Data of general and biochemical blood tests

Параметры	Значение, Me [Q1; Q3]	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,60 [5,70; 7,70]	3,9–8,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,61 [3,22; 4,00]	4,04–5,5
Гемоглобин, г/л	106,00 [97,00; 117,75]	122–175
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	190,00 [160,75; 220,00]	160–400
Гематокрит, л/л	0,32 [0,29; 0,37]	0,36–0,48
MCV, фл	91,50 [86,95; 96,13]	80–97
MCH, пг	30,60 [28,78; 32,18]	27–31,2
MCHC, г/дл	329,00 [309,25; 350,00]	320–360
Общий белок, г/л	66,95 [60,88; 71,98]	66–83
Альбумин, г/л	39,80 [35,00; 41,78]	35–52
Ферритин, мкг/л	408,50 [232,20; 500,00]	20–250
Холестерин, ммоль/л	5,20 [4,43; 6,35]	3,5–5,2
СРБ, мг/л	6,22 [2,34; 15,82]	<5
Глюкоза, ммоль/л	5,18 [4,61; 6,36]	4,1–5,9
Креатинин, мкмоль/л	764,65 [590,00; 953,45]	58–96
Мочевина, ммоль/л	20,55 [15,70; 24,30]	2,8–7,2
ПТГ, пг/мл	208,70 [94,95; 400,00]	15–65
ЩФ, ед/л	92,75 [65,35; 168,15]	30–120
Фосфор, ммоль/л	1,60 [1,36; 1,91]	0,87–1,45
Натрий, ммоль/л	136,30 [132,10; 138,58]	136–146
Калий, ммоль/л	5,09 [4,66; 5,60]	3,5–5,1
Кальций, ммоль/л	2,28 [2,10; 2,45]	2,2–2,65

Примечание. MCV — средний объём эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, MCHC — средняя концентрация гемоглобина, СРБ — С-реактивный белок, ПТГ — паратгормон, ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. MCV — mean corpuscular volume, MCH — mean corpuscular hemoglobin, MCHC — mean hemoglobin concentration, СРБ — C-reactive protein, ПТГ — parathyroid hormone, ЩФ — alkaline phosphatase.

Таблица 2. Несмертельные осложнения за период наблюдения
Table 2. Non-fatal complications during the follow-up period

Признаки	ХБП	
	Абс.	%
Осложнения в период наблюдения		
Анемия	12	14
Вторичная АГ	15	17
Фибрилляция предсердий	3	3
ИБС в виде приступа стенокардии	8	9
Тромбоз фистулы	4	4
Тромбоз вен нижних конечностей	1	1
Инфаркт миокарда	9	1
Язвенная болезнь желудка и ДПК	4	4
Сахарный диабет	8	9
Подагры обострение	2	2
Синдром беспокойных ног	1	1
Деструктивная пневмония	3	3
Паратиреоидэктомия	9	10
Хронический вирусный гепатит С	5	6

Таблица 2. Окончание
Table 2. The ending

Признаки	ХБП	
	Абс.	%
Хронический вирусный гепатит В	1	1
Цитомегаловирусная инфекция	1	1

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек (в данном случае 5 стадия), находящихся на гемодиализе, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДПК — двенадцатипёрстная кишка.
Note. ХБП — chronic kidney disease (in this case stage 5) undergoing hemodialysis, АГ — arterial hypertension, ИБС — coronary artery disease, ДПК — duodenum.

Основные результаты исследования

Среднее значение АФК в группе ПГД составило 6,23±1,30 отн. ед., что существенно выше референсных значений, которые мы получили с помощью того же прибора в предшествующих исследованиях (p <0,001) [6]. Далее изучены детерминанты АФК, наиболее важными из которых признаны возраст и курение. Такие связи

подтверждены многократно у пациентов с терминальной ХБП и отражают факт накопления КПГ в тканях, так называемую метаболическую память. В нашем исследовании установлено статистически значимое влияние на АФК фактора возраста (p <0,001; p=0,40) среди пациентов, находящихся на ЗПТ.

АФК имела существенную связь с курением: в группе ПГД r=0,48; p=0,001. Поэтому неудивительно, что курение вошло в модель детерминирующих АФК признаков (табл. 3).

Среди обследованных коморбидность была распространённой и выраженной, индекс коморбидности Чарльсона был независимым фактором, свидетельствующим об участии болезней различного профиля (включая и СД) в накоплении КПГ в коже, определяемых АФК. Выраженность мальнутриции, которая соответствовала меньшему значению NRI, коррелировала с АФК (r=–0,39; p <0,001), но небольшая распространённость выраженных стадий мальнутриции, очевидно, не позволила NRI выступить детерминантой и предиктором АФК. Другой параметр, калий крови, несомненно, отражает эффективность ПГД; гиперкалиемия — негативный параметр, ассоциированный со смертностью (см. табл. 3).

Модель множественной линейной регрессии, характеризующая наиболее существенные факторы, определяющие параметр АФК, статистически значима в целом (F=23,5; p <0,001) и по отдельным предикторам, представленным в табл. 3. Коэффициент детерминации АФК в этой модели не был высоким по параметру R^2 (46%). Это говорит о том, что АФК нельзя предсказать с высокой точностью каким-либо отдельным параметром или совокупностью параметров пациента, следовательно, она вполне может иметь самостоятельное значение.

Между параметрами ЭхоКГ и исходной АФК мы выявили высокодостоверные корреляции: толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ), межжелудочковой перегородки, размеров полости ЛЖ в диастолу и систолу, диаметра левого предсердия — от 0,43 до 0,49; p <0,001. Эти взаимосвязи вылились в корреляцию с интегральным параметром индекса массы миокарда левого желудочка r=0,5; p <0,001. АФК обнаруживал обратную связь с фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) — 0,466; p=0,001. Несомненно, эти связи важны, поскольку каждый из этих параметров имеет прогностическое значение и АФК поэтому может быть представлена как интегральный параметр прогноза, что подтверждается литературными источниками [7, 12].

Среди самых частых состояний, которые ухудшали качество жизни и стимулировали к обращению за помощью, отмечали клинические проявления анемии, высокие показатели артериального давления, приступы нестабильной стенокардии, декомпенсация СД, случаи заражения новой коронавирусной инфекцией.

В нашей работе самой распространённой причиной летальности стала острая сердечная недостаточность, согласно формулировке акта свидетельства о смерти без детализации её механизма. Вторая значимая причина — новая коронавирусная инфекция, с которой связаны 8 летальных случаев. Сепсис и онкологические заболевания были на третьем месте как причины летальности и наблюдались одинаково часто (табл. 4).

Для прогнозирования общей смертности использовали множественную логистическую регрессию с пошаговым включением предикторов. Включались те переменные, которые статистически значимо различались по общей смертности и не имели тесных корреляций друг с другом (табл. 5). Переменными на входе были: возраст, длительность ПГД, разность АФК, индекс массы тела, лейкоциты, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), натрий,

Таблица 4. Структура смертности (n=38)
Table 4. Mortality pattern (n=38)

Причина смерти	Абс.	%
Острая сердечная недостаточность	23	61
Новая коронавирусная инфекция	8	21,1
Онкология	2	5,2
Сепсис	2	5,2
Декомпенсация СД	1	2,5
ДТП	1	2,5
ОНМК	1	2,5

Примечание. СД — сахарный диабет, ДТП — дорожно-транспортное происшествие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.
Note. СД — diabetes mellitus, ДТП — road traffic accident, ОНМК — acute cerebrovascular accident.

Таблица 3. Детерминанты аутофлюоресценции кожи
Table 3. Determinants of the skin autofluorescence

Независимые переменные в модели (предикторы)	*b*	*SE b*	β	*t*	*p*
Константа	2,07	0,91	–	2,28	0,025
Индекс коморбидности Чарльсона	0,32	0,07	0,39	4,51	<0,001
Табакокурение, лет	0,04	0,01	0,39	4,57	<0,001
Калий, ммоль/л	0,39	0,18	0,18	2,17	0,033

Примечание. b — размерный коэффициент регрессии; *SE b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, β — стандартизованный коэффициент регрессии, *t* — статистика критерия, *p* — значимость коэффициента регрессии.
Notes. b — dimensional regression coefficient; *SE b* — standard error of regression coefficient, β — standardized regression coefficient, *t* — criterion statistic, *p* — significance of regression coefficient.

Таблица 5. Модель прогноза общей смертности с участием исходного параметра аутофлюоресценции кожи
Table 5. Prediction model for total mortality involving the baseline skin autofluorescence parameter

Независимые переменные в модели	*b*	*SE b*	*Wald*	Me (95% ДИ)	*p*
АФК исходная	1,14	0,35	10,46	3,12 (1,57–6,23)	0,001
Альбумин	–0,18	0,07	6,21	0,84 (0,73–0,96)	0,013
ЩФ	0,008	0,004	5,54	1,01 (1,00–1,02)	0,019
СРБ (логарифмированный)	0,97	0,36	7,35	2,63 (1,31–5,29)	0,007
Константа	-3,41	3,65	0,87	0,03	0,351

Примечание. *b* — коэффициент регрессии, *SE b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, *Wald* — статистика Вальда, ДИ — доверительный интервал, *p* — достигнутый уровень значимости предиктора, АФК — аутофлюоресценция кожи, ЩФ — щелочная фосфатаза, СРБ — с-реактивный белок.
Note. *b* — is the regression coefficient, *SE b* — is the standard error of the regression coefficient, *Wald* — is the Wald statistic, ДИ — confidence interval, *p* — is the achieved significance level of the predictor, АФК — skin autofluorescence, ЩФ — alkaline phosphatase, СРБ — C-reactive protein.

Таблица 6. Параметры аутофлюоресценции кожи, измеренные исходно и повторно в зависимости от исхода (общая смертность)
Table 6. Skin autofluorescence parameters measured at baseline and again as a function of outcome (total mortality)

Параметры АФК, отн. ед.	Жив (*n*=50)	Умер от любой причины (*n*=38)	*p*
АФК 1	5,71±1,29	6,92±0,97	<0,001
АФК 2	5,11±1,23	7,83±0,80	<0,001
ΔАФК	-0,60±1,03	0,91±1,14	<0,001
p в динамике	<0,001	<0,001	

Примечание. АФК — аутофлюоресценция кожи, АФК 1 — АФК, измеренная при 1-м визите, АФК 2 — АФК, измеренная при 2-м визите через год, ΔАФК — разность значений АФК через год, *p* — достигнутый уровень значимости предиктора.
Note. АФК — skin autofluorescence, АФК 1 — skin autofluorescence measured at 1 visit, АФК 2 — skin autofluorescence measured at 2 visits after 1 year, ΔАФК — difference in skin autofluorescence values after 1 year, *p* — achieved significance level of the predictor.

Таблица 7. Модель прогноза общей смертности с участием динамики аутофлюоресценции кожи
Table 7. A model for predicting total mortality involving Skin autofluorescence dynamics

Независимые переменные в модели	*b*	*SE b*	*Wald*	Me (95% ДИ)	*p*
Возраст	0,11	0,04	7,40	1,12 (1,03–1,21)	0,007
ΔАФК	2,59	0,76	11,70	13,28 (3,02–58,44)	0,001
Альбумин	-0,34	0,12	7,53	0,72 (0,56–0,91)	0,006
ЩФ	0,011	0,005	4,49	1,01 (1,00–1,02)	0,034
Калий	1,78	0,85	4,44	5,94 (1,13–31,12)	0,035
Курение	3,69	1,27	8,44	40,19 (3,33–485,60)	0,004
Константа	-5,85	6,17	0,90,	0,003	0,343

Примечание. *b* — коэффициент регрессии, *SE b* — стандартная ошибка коэффициента регрессии, *Wald* — статистика Вальда, ДИ — доверительный интервал *p* — достигнутый уровень значимости предиктора, ΔАФК — разность значений аутофлюоресценции кожи, ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. *b* — regression coefficient, *SE b* — standard error of the regression coefficient, *Wald* — Wald statistic, ДИ — confidence interval *p* — achieved significance level of the predictor.

калий, кальций, С-реактивный белок логарифмированный, пол, табакокурение, ФВЛЖ.

Такая модель множественной логистической регрессии статистически значима в целом (χ^2=64,9; *p* <0,001) и по отдельным предикторам. Аналог коэффициента детерминации — R^2 Нагелькерке — составляет 57%. Модель обладает хорошим качеством прогнозирования: чувствительность и специфичность при пороговой вероятности 0,5 равны 72,2 и 83,7% соответственно при общей точности 78,5%.

АФК, измеренная исходно, и ΔАФК — разность значений, полученных через год, и исходных — можно считать независимыми критериями прогноза. Табл. 6 фиксирует оба этих положения.

В табл. 7 приведены параметры модели с участием ΔАФК, в которую вошли также возраст, ЩФ, курение и калий крови, обеспечившие высокую чувствительность (89%) и специфичность (90,7%).

Модель статистически значима в целом (χ^2=73,1; p <0,001) и по отдельным предикторам. Аналог коэффициента детерминации — R^2 Нагелькерке — составляет 81%, а общая точность прогноза — 89,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск биомаркёров, предсказывающих исходы у пациентов с тяжёлыми проявлениями ХБП, — актуальная задача не только нефрологии, но и кардиологии, так как высокая смертность у пациентов с терминальной почечной недостаточностью объясняется внезапной кардиальной смертью, инфарктом миокарда, инсультом или ХСН [12]. Вероятнее всего, биомаркёр должен обладать связями с параметрами системной воспалительной реакции, ремоделирования сердечно-сосудистой системы, метаболическими и электролитными нарушениями. Вместе с тем в своей величине он должен объединять эти изменения, предсказывая с приемлемой точностью исходы. Основной задачей этого одноцентрового исследования было выяснить, насколько величину АФК можно использовать как предиктор общей смертности и какие факторы наиболее тесно с ней связаны.

На первом этапе оценены детерминанты АФК. Выявленное увеличение АФК у пациентов с ПГД следует оценивать как закономерный результат, ранее полученный неоднократно у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ЗПТ методом ПГД и методом перитонеального диализа [13].

Поиск параметров, определяющих величину АФК, выявил среди них индекс коморбидности, курение и калий крови. Индекс Чарльсона — хорошо известный инструмент оценки коморбидности, 76% наблюдаемых пациентов имели не менее 5 баллов по этой шкале. Наиболее частой коморбидностью обладали артериальная гипертензия, анемия, хронические формы ишемической болезни сердца, СД 2-го типа. Все они, как ранее показали исследования, в том числе и наше, выступают факторами, увеличивающими АФК [14]. Другой важный результат — подтверждение взаимосвязи АФК со статусом курения, учитывая тот факт, что его распространённость составила 44% среди пациентов, получающих ПГД. Действительно, курение, являясь источником КПГ, существенно увеличивает параметр АФК, что расценивается как один из механизмов сердечно-сосудистого и почечного поражения. Так, АФК связана с фактом курения, интенсивностью, выраженной в пачках-лет, и уменьшается после прекращения курения [15].

Оксидативный и карбонильный стрессы ответственны за аккумуляцию КПГ в тканях и системную воспалительную реакцию у пациентов с тяжёлой ХБП [16]. С другой стороны, в ряде работ отмечено, что процедура гемодиализа сама по себе усугубляет окислительный стресс, приводя к более выраженному накоплению продуктов гликирования — окисленных протеинов, жиров, оксидативного повреждения ДНК, что сопровождается ростом маркёров системной воспалительной реакции, например С-реактивного белка, интерлейкинов [16, 17]. Поэтому все факты, приведённые выше, объясняют высокий уровень АФК у пациентов с терминальной ХБП.

Второй этап представлен впервые осуществлённым в России проспективным исследованием, в котором устанавливалась прогностическая роль АФК у пациентов, получающих ПГД. В нашем исследовании выраженность мальнутриции, которая соответствовала меньшему значению NRI, коррелировала с АФК (p <0,001). В индексе, мы учли 3 параметра — альбумин крови и отношение массы тела пациента к идеальной, рассчитанной по росту массе. Тестирование на достаточно большой популяции пациентов, получающих ПГД, продемонстрировало эффективность 8 различных индексов мальнутриции в прогнозировании события, в том числе и NRI, включающего концентрацию альбумина как наиболее значимого предиктора смертности [18].

В работах H. Viramontes и соавт. выраженность мальнутриции достоверно предсказывает негативный прогноз у пациентов с терминальной ХБП и связана с величиной АФК [19]. Более того, сделан вывод о том, что именно эта связь определяет вклад АФК как предиктора летальности. Но в нашем исследовании распространённость выраженной мальнутриции была небольшой, и, вероятно, по этой причине NRI не вошёл как предиктор смертности.

В предложенных нами моделях прогноза фигурируют параметры, хорошо известные как предикторы смертности у пациентов с ПГД: ЩФ, гипоальбуминемия и С-реактивный белок. В большом исследовании, включавшем 3502 пациента на ПГД со сроком наблюдения 10 лет, выявлено, что те, кто относятся к 4-му квартилю по концентрации ЩФ крови, имеют повышенный в 1,7 раза риск смерти от инфекционных заболеваний [20]. В другом исследовании установлено, что повышенный уровень ЩФ в сыворотке крови ассоциируется с риском кровоизлияния в мозг [21].

Воспаление, оцениваемое по уровню С-реактивного белка, не только связано с кардиометаболическими изменениями, но и является одним из ключевых моментов в развитии недостаточности питания, усугубляемым состоянием окислительного стресса, как это выявлено в группе ПГД [17]. Оба фактора — гипоальбуминемия и увеличение С-реактивного белка — связаны с риском смерти при терминальной ХБП, этот риск повышается особенно значительно при их сочетании [22].

Представляется важным недавно установленный феномен влияния на прогноз динамики АФК. ΔАФК, измеренная за период 1 года, можно считать независимым предиктором летальности. Это подтверждено статистическим различием ΔАФК: так, среди выживших этот параметр составил 0,60 отн. ед., а среди умерших — 0,91; p <0,001. В предложенной модели прогноза ΔАФК — второй по значимости фактор после курения (см. табл. 7). Не должен

остаться без внимания и факт устойчивых корреляций АФК с параметрами гипертрофии ЛЖ и обратными взаимоотношениями с ФВЛЖ в группе ПГД, учитывая негативное прогностическое значение гипертрофии ЛЖ и сниженной сократимости у пациентов с терминальной ХБП.

Ограничения исследования

Ограничения исследования могут быть связаны с большим возрастным диапазоном среди пациентов, получающих ПГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получающих ПГД, параметр АФК прямо связан с возрастом, статусом курения, со степенью нутритивного дефицита, индексом коморбидности Чарльсона, системной воспалительной активностью, с параметрами гипертрофии ЛЖ и негативно — с ФВЛЖ. Однако учёт этих факторов позволяет объяснить лишь 46% вариабельности параметра АФК в предложенной нами модели. Это говорит о том, что АФК нельзя с высокой точностью предсказать известными клинико-инструментальными параметрами пациента, что косвенно подтверждает её самостоятельное значение. Показано, что исходный параметр АФК — независимый предиктор кумулятивной летальности, как и его значение в динамике, измеренное через год, что позволило создать модели прогноза, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. Результаты позволяют рассматривать АФК как важный независимый фактор прогноза, как новый интегральный параметр ремоделирования сердца и метаболического профиля у пациентов, получающих ПГД, мониторирование которого актуально для выбора оптимальной тактики лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Коновалова Д.Ю. — проведение исследования, работа с медицинской документацией, создание базы данных, написание текста рукописи, переработка научного и интеллектуального содержания, переписка с редакцией; Лебедев П.А. — разработка дизайна исследования, интерпретация данных, переработка интеллектуального содержания; Логинов А.А. — организация и координация повторных визитов пациентов, участие в интерпретации данных; Поваляева Р.А. — организация и проведение инструментальных исследований, переработка и участие в интерпретации данных; Корнилин Д.В. — разработка схемотехники ридера, переработка интеллектуального содержания; Гришанов В.Н. — разработка оборудования для исследования, переработка интеллектуального содержания; Комарова М.В. — статистическая обработка данных, участие в интерпретации данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу центра нефрологии и диализа Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина и коллективу кафедры лазерных и биотехнических систем Самарского государственного университета под руководством д-ра физ.-мат. наук, профессора Валерия Павловича Захарова.

Этическая экспертиза. Протокол исследования получил одобрение Комитета по этике при Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина согласно выписке из протокола №123 от 22 марта 2017 г.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution: Konovalova D.Yu. — conducting research, working with medical documentation, creating a database, writing the text of the manuscript, processing scientific and intellectual content, correspondence with the editors; Lebedev P.A. — development of research design, interpretation of the data obtained, processing of intellectual content; Loginov A.A. — organization and coordination of repeated visits of patients, participation in interpretation; Povalyaeva R.A. — organization and conduct of instrumental research, processing and participation in data interpretation; Kornilin D.V. — development of reader circuitry, processing of intellectual content; Grishanov V.N. — development of research equipment, processing of intellectual content; Komarova M.V. — statistical data processing, participation in data interpretation.

Acknowledgments. The authors would like to thank the staff of the Center for Nephrology and Dialysis of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin and the staff of the Department of Laser and Biotechnical Systems of Samara State University under the leadership of Dr. Valery P. Zakharov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Seredavin Samara Regional Clinical Hospital (Protocol No. 123 dated March 22, 2017).

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Echefu G, Stowe I, Burka S, et al. Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients. *Front Nephrol.* 2023;3:1198560. doi: 10.3389/fneph.2023.1198560 EDN: JESPBM

2. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovasculardisease. *Circulation.* 2016;133(5):518–536. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713

3. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysisoutcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378–395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7

4. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, et al. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6651367. doi: 10.1155/2021/6651367 EDN: KXCZKP

5. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856

6. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47:1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2 EDN: FTKNVQ

7. Davydova NA, Lebedev PA, Ayupov AM, et al. Skin autofluorescence parameter as an adverse prognosis factor in patients with peripheral forms of atherosclerosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2022;18(4):568–575. EDN: JLCCQS

8. Golubev RV, Papayan GV, Glazunova AA, et al. Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(6):65–72. doi: 10.17116/terarkh201688665-72 EDN: WAIPAJ

9. Kornilin DV, Grishanov VN, Cherepanov KV. Pulse excitation fluorescence meter for diagnostic purposes. Proc. SPIE, Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care VI. 2018;10685:1068515. doi: 10.1117/12.2306588 EDN: YBTJXV
10. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, et al. Charlson comorbidity scoreisa strong predictor of mortality inhemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1813–1823. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9
11. Barge-Caballero E, García-López F, Marzoa-Rivas R, et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Index in Heart Transplant Recipients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed.).* 2017;70:639–645. doi: 10.1016/j.recesp.2016.11.015
12. Lebedev PA, Davydova NA, Paranina EV, Skuratova MA. Skin autofluorescence as an indicator of advanced glycation end-product accumulation in the prognosis of age-related cardiovascular disease: literature review. *CardioSomatics.* 2023;14(1):37–48. doi: 10.17816/CS225838 EDN: OVLYWI
13. CalviñoJ, CigarranS, Gonzalez-TabaresL, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201118. doi: 10.1371/journal.pone.0201118
14. Gopal P, Reynaert NL, Scheijen JL, et al. Plasma advanced glycation end-products and skin autofluorescence are increased in COPD. *Eur Respir J.* 2014;43:430–438. doi: 10.1183/09031936.00135312
15. Viramontes HD, Selby NM, Taal MW. Factors Associated With Change in Skin Autofluorescence, a Measure of Advanced Glycation End Products, in Persons Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):654–662. doi: 10.1016/j.ekir.2020.02.003 EDN: EQOFPO
16. Vareesangthip K, Fan S, Davenport A. Is the measurement of tissue advanced glycosylation products by skin autofluorescence associated with mortality in patients treated by peritoneal dialysis? *J Nephrol.* 2023;36(1):217–224. doi: 10.1007/s40620-022-01415-9 EDN: YFDZZK
17. Epifânio APS, Balbino KP, Ribeiro SMR, et al. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. *Nutr Hosp.* 2018;35(2):461–468. doi: 10.20960/nh.1266
18. de Roij van Zuijdewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(5):412–419. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.005
19. Hörner DV, Selby NM, Taal MW. Skin autofluorescence and malnutrition as predictors of mortality in persons receiving dialysis: a prospective cohort study. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(6):852–861. doi: 10.1111/jhn.12764 EDN: LTLQAN
20. Kitamura H, Yotsueda R, Hiyamuta H, et al. Serum alkaline phosphatase and infection-related mortality in hemodialysis patients: ten-year outcomes of the Q-cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2022;26(11):1119–1129. doi: 10.1007/s10157-022-02255-4 EDN: VZIOJZ
21. Kitamura H, Yamada S, Hiyamuta H, et al. Serum Alkaline Phosphatase Levels and Increased Risk of Brain Hemorrhage in Hemodialysis Patients: The Q-Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(6):923–936. doi: 10.5551/jat.62885
22. Alves FC, Sun J, Qureshi AR, et al. The higher mortality associated with low serum albumin is dependent on systemic inflammation in end-stage kidney disease. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190410. doi: 10.1371/journal.pone.0190410

ОБ АВТОРАХ

*** Коновалова Дарья Юрьевна;**
адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
eLibrary SPIN: 2059-9769;
e-mail: snowflake0605@mail.ru

Лебедев Петр Алексеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3501-2354;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Логинов Андрей Александрович;
ORCID: 0009-0009-6167-5507;
e-mail: loginovaa1970@yandex.ru

Поваляева Раиса Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0008-9387-508X;
e-mail: raisa.poval@rambler.ru

Корнилин Дмитрий Владимирович, канд. техн. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0694-4016;
eLibrary SPIN: 6245-0760;
e-mail: kornilin@mail.ru

Гришанов Владимир Николаевич, канд. техн. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6675-4396;
eLibrary SPIN: 1728-9104;
e-mail: vladgrishanov@yandex.ru

Комарова Марина Валериевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6545-0035;
eLibrary SPIN: 4359-2715;
e-mail: marinakom@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Darya Yu. Konovalova;**
address: 89 Chapaevskaya st, Samara, Russia, 443099;
ORCID: 0009-0002-2964-2675;
eLibrary SPIN: 2059-9769;
e-mail: snowflake0605@mail.ru

Petr A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3501-2354;
eLibrary SPIN: 8085-3904;
e-mail: palebedev@yahoo.com

Andrey A. Loginov, MD;
ORCID: 0009-0009-6167-5507;
e-mail: loginovaa1970@yandex.ru

Raisa A. Povalyaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0008-9387-508X;
e-mail: raisa.poval@rambler.ru

Dmitriy V. Kornilin, Cand. Sci. (Technology), Professor;
ORCID: 0000-0002-0694-4016;
eLibrary SPIN: 6245-0760;
e-mail: kornilin@mail.ru

Vladimir N. Grishanov, Cand. Sci. (Technology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-6675-4396;
eLibrary SPIN: 1728-9104;
e-mail: vladgrishanov@yandex.ru

Marina V. Komarova, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6545-0035;
eLibrary SPIN: 4359-2715;
e-mail: marinakom@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/CS631894 EDN: GJVPRE

Ранняя реабилитация пациента после ортотопической трансплантации сердца: клинический случай

Н.В. Федорова, Ю.А. Аргунова, Е.Н. Прилуцкая, О.Л. Барбараш

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Публикации по тематике реабилитации у пациентов после трансплантации сердца до настоящего времени носили единичный характер. На данный момент эта проблема активно изучается, поскольку нет конкретных данных о сроках начала физической реабилитации, использовании нагрузочных тестов для объективизации состояния пациентов, видов физических тренировок.

Описание клинического случая. В описанном клиническом наблюдении продемонстрированы положительные эффекты ранней реабилитации у пациента после ортотопической трансплантации сердца.

Заключение. Пациенты, перенёсшие трансплантацию сердца, имеют преимущество восстановления функционального состояния сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими категориями пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подвергшихся оперативному лечению. С другой стороны, эти пациенты имеют и ограничивающие быстрое восстановление работоспособности и качества жизни факторы. В большинстве исследований продемонстрированы эффекты различных видов физических тренировок на амбулаторном этапе, а в представленном клиническом наблюдении отмечены положительные эффекты раннего начала кардиореабилитации у пациентов после трансплантации сердца, что позволяет изменить подходы к данной категории больных в отношении начала реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; трансплантация сердца; реабилитация; механотерапия; физические тренировки.

Как цитировать:
Федорова Н.В., Аргунова Ю.А., Прилуцкая Е.Н., Барбараш О.Л. Ранняя реабилитация пациента после ортотопической трансплантации сердца: клинический случай // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 94–101. DOI: 10.17816/CS631894 EDN: GJVPRE

Рукопись получена: 13.05.2024 **Рукопись одобрена:** 20.02.2025 **Опубликована online:** 10.04.2025

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS631894 EDN: GJVPRE

Early Rehabilitation After Orthotopic Heart Transplantation: A Case Study

Natalya V. Fedorova, Yulia A. Argunova, Ekaterina N. Prilutskaya, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSRACT

BACKGROUND: Publications on rehabilitation in patients following heart transplantation remain limited. This issue is currently being actively investigated, as there is a lack of clear data on the optimal timing for initiating physical rehabilitation, the use of exercise testing for objective assessment of patient condition, or the types of physical training.

CASE DESCRIPTION: This case study describes the positive effects of early rehabilitation in a patient after orthotopic heart transplantation.

CONCLUSION: Patients who underwent heart transplantation have a greater potential for restoring cardiovascular function compared with other categories of patients with cardiovascular diseases treated surgically. However, these patients also face factors that may limit the rapid recovery of functional capacity and quality of life. While most studies have demonstrated the effects of various types of physical training during the outpatient phase, this case report highlights the positive outcomes of initiating cardiac rehabilitation in the early postoperative period. These findings may support a revision of current approaches to the timing of rehabilitation in this patient population.

Keywords: heart failure; heart transplantation; rehabilitation; mechanotherapy; exercise therapy.

To cite this article:
Fedorova NV, Argunova YuA, Prilutskaya EN, Barbarash OL. Early Rehabilitation After Orthotopic Heart Transplantation: A Case Study. *CardioSomatics*. 2025;16(1):94–101. DOI: 10.17816/CS631894 EDN: GJVPRE

Submitted: 13.05.2024 **Accepted:** 20.02.2025 **Published online:** 10.04.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Кардиореабилитация — одно из ключевых звеньев менеджмента пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. На современном этапе пересматривается парадигма ведения пациентов с ХСН с позиции реабилитации. Если раньше такие пациенты исключались из исследований по оценке эффективности кардиореабилитации ввиду низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН) и высокого риска осложнений, то сейчас имеются многочисленные доказательства безопасности и эффективности реабилитационных мероприятий у этой категории пациентов, в том числе и в отношении улучшения прогноза [2, 3]. Доказано, что кардиореабилитация улучшает прогноз пациентов с ХСН из-за снижения заболеваемости, смертности и повторных госпитализаций [4, 5]. Особое место в данном контексте занимают пациенты, подвергшиеся трансплантации сердца (ТС). С одной стороны, эти пациенты имеют преимущество восстановления функционального состояния сердечно-сосудистой системы как результата хирургического вмешательства. С другой — есть ряд ограничивающих факторов, препятствующих быстрому восстановлению физической работоспособности и показателей качества жизни в послеоперационном периоде. Публикации по тематике кардиореабилитации после ТС до недавнего времени носили единичный характер. Систематический обзор, опубликованный в 2017 г., включает только 10 рандомизированных контролируемых исследований и 300 пациентов, которые начали мероприятия по кардиореабилитации в среднем через 12 мес. после ТС. В результате показана безопасность тренировок и эффективность в отношении прироста показателя пикового потребления кислорода (VO_2 peak), характеризующего физическую работоспособность [6]. Ряд исследований демонстрируют эффективность как интервальных тренировок высокой интенсивности, так и непрерывных нагрузок умеренной интенсивности на амбулаторном этапе ведения таких пациентов [7–9]. Следует отметить, что большая часть исследований касается амбулаторной реабилитации, начинающейся не ранее 24 сут. послеоперационного периода, при этом отсутствуют данные по реабилитации на стационарном этапе — в раннем послеоперационном периоде.

Ранний послеоперационный период у пациентов с ТС сопровождается высоким риском различных осложнений, одним из которых является полиорганная недостаточность, обусловленная ХСН, предшествующей оперативному вмешательству. Поздний послеоперационный период у этой категории пациентов сопровождается такими осложнениями, как отторжение трансплантата, обострение коморбидной патологии при её наличии и последствия приёма необходимых иммуносупрессантов и стероидов [10]. Нивелирование и профилактика развития таких осложнений возможна при эффективной кардиореабилитации пациентов после ТС. Положительные эффекты кардиореабилитации послужили причиной внесения изменений в рекомендации экспертов Европейского общества по вторичной профилактике и реабилитации (EACPR): представлено, что физическая реабилитация эффективна как в раннем, так и в отдалённом послеоперационном периоде [11]. Согласно мнению экспертов после трансплантации уже на раннем этапе госпитализации проводится физическая активизация, кинезиотерапия, занятия лечебной гимнастикой с последующим включением аэробных физических тренировок низкой интенсивности на 2–3-й неделе. В рекомендациях определена мощность физической нагрузки, однако нет конкретных данных о сроках начала реабилитационных мероприятий, возможности использования нагрузочных тестов для объективизации критериев эффективности и безопасности проводимых мероприятий [11].

Операции ТС проводятся в НИИ КПССЗ с 2013 г., и за 10 лет выполнено 72 ортотопические ТС. Доступность процедуры составляет 4,4 на 1 млн населения, что более чем в 2 раза превышает показатель по РФ — 1,7. В клинике активно и достаточно эффективно используется физическая реабилитация у пациентов после кардиохирургических операций. Так, в работе Ю.А. Аргуновой и соавт. проводилась оценка ранней реабилитации после коронарного шунтирования; отмечено, что в группе ранней реабилитации значимо лучшие показатели VO_2 peak (p=0,03) и ТФН (p=0,03), оценённые по данным кардиопульмонального нагрузочного теста на 3-й неделе после операции. Использование ранней реабилитации в послеоперационном периоде коронарного шунтирования ассоциировано со снижением частоты развития послеоперационных осложнений, а также улучшением функционального статуса больных к концу госпитального периода [12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

В клинику поступил пациент С., 45 лет, для проведения ТС. На момент поступления проявления ХСН компенсированы, статус неотложности в соответствии с рекомендациями UNOS — 2.

В 2009 г. перенёс инфаркт миокарда (ИМ), выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием передней нисходящей артерии (ПНА). В 2018 г. перенёс повторный Q-образующий ИМ, осложнённый пароксизмом желудочковой тахикардии, фибрилляцией желудочков. Выбрана фармакоинвазивная стратегия реваскуляризации тромбоза стента ПНА. В госпитальном периоде отмечено формирование аневризмы левого желудочка (ЛЖ), частые пароксизмы желудочковой тахикардии, имплантирован кардиовертер-дефибриллятор и проведена радиочастотная аблация зоны рубцов.

Систолическая дисфункция по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 35% регистрируется

в течение 2 лет. По данным дополнительного обследования выявлен рестеноз стента ПНА. Однако, учитывая отсутствие клиники прогрессирования коронарной недостаточности, удовлетворительную ТФН, снижение жизнеспособности миокарда, по данным сцинтиграфии принято решение о нецелесообразности повторной реваскуляризации. В течение 2 лет наблюдался амбулаторно в центре ХСН.

Физикальная диагностика

В марте 2023 г. пациент госпитализирован с клиникой прогрессирующей стенокардии, сохранялось снижение ФВЛЖ до 34% с отрицательной динамикой в течение месяца (ФВЛЖ 24%). Выполнена катетеризация полостей сердца, определены показания к ТС, внесён в лист ожидания. В мае 2023 г. пациент приглашён в центр для проведения ТС.

На момент поступления по данным объективного осмотра состояние пациента удовлетворительное. Признаков декомпенсации ЛЖ-недостаточности не отмечено. Обращает на себя внимание увеличение печени (на 2 см выступает из-под края рёберной дуги), периферических отёков нет. Гемодинамика стабильная: артериальное давление (АД) 122/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 удара в минуту. Сатурация (SpO_2) 98%. Тоны сердца ритмичные, приглушённые, патологические шумы не выслушиваются. Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической, костно-мышечной) не выявлено.

По результатам лабораторных исследований значимых отклонений от нормы и наличия противопоказаний к ТС не отмечено. По данным электрокардиографии регистрируется синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин, неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Рубцовые изменения перегородки, верхушки, передней, боковой стенки ЛЖ. Признаки аневризмы передней стенки ЛЖ. Параметры ЭхоКГ представлены в табл. 1.

Отмечается выраженная диффузная гипо-, акинезия передних, передне-перегородочных, верхушечных сегментов ЛЖ, признаки выраженной систолической дисфункции ЛЖ, дилатация полостей сердца. Патологии клапанного аппарата сердца не выявлено. Признаки лёгочной гипертензии (систолическое давление в лёгочной артерии 36 мм рт. ст.).

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных сформулирован диагноз.

Диагноз

Основной: Ишемическая болезнь сердца. Ишемическая кардиомиопатия. Стенокардия II функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз (2009, 2018). Хроническая аневризма верхушки ЛЖ. ЧКВ со стентированием ПНА (2009 1 BMS). Тромбоз стента ПНА (2018 г.). Тромболитическая терапия (2018, Пуролаза). ЧКВ со стентированием ПНА (2018, 1 DES). Субокклюзия в стенте ПНА. Синдром слабости синусового узла. Синусовая брадикардия. Пароксизмальная неустойчивая наджелудочковая тахикардия. Пароксизмальная устойчивая желудочковая тахикардия. Имплантация кардиодефибриллятора Protecta XT (04.10.2018). Радиочастотная катетерная абляция зоны рубца в ЛЖ (2018 г.). ХСН IIA, лёгочная гипертензия, функциональный класс II.

Сопутствующий: Хронический гастрит, ремиссия.

Динамика и исходы

Таким образом, пациент не имел абсолютных противопоказаний для оперативного вмешательства, 05.05.2023 проведена ортотопическая ТС. Оперативное вмешательство прошло без особенностей, длительность составила 313 мин., выполнено по биатриальной методике (последовательно: левое предсердие, правое предсердие, лёгочная артерия и аорта) под эндотрахеальным наркозом

Таблица 1. Данные эхокардиографии при поступлении в стационар
Table 1. Echocardiography of patient on admission to the hospital

Показатель	Значение	Референсные значения
КДР–КСР, см	6,9–6,2	4,2–5,8–2,5–4,0
КДО–КСО, мл	247–194	106±22–41±10
ЛП, см	4,7	1,8–3,9
ФВЛЖ, %	21–24	⩾60%
ПЖ, см	2,3	1,5–2,2
МЖП–ЗСЛЖ, см	0,6–1,0	0,6–0,9
УО, мл	53	60–100
ММ ЛЖ, г	238	96–200

Примечание. КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ЛП — левое предсердие, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, УО — ударный объём, ММ — масса миокарда.
Note. КДР — end-diastolic dimension, КСР — end-systolic dimension, КДО — end-diastolic volume, КСО — end-systolic volume, ЛП — left atrium, ФВЛЖ — left ventricular ejection fraction, ПЖ — right ventricle, МЖП — interventricular septum, ЗСЛЖ — left ventricular posterior wall, УО — stroke volume, ММ — left ventricular mass.

через стернотомный доступ. Время искусственного кровообращения составило 191 мин, интраоперационная кровопотеря — 300 мл, восстановление ритма самостоятельное.

В послеоперационном периоде наблюдались умеренные проявления СН, проводилась инотропная поддержка, временная электрокардиостимуляция (ЭКС), проведена инфузия левосимендана, а также отмечались проявления дыхательной недостаточности (ДН) на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии, гидроторакса, проводилась плевральная пункция справа.

На 2-е сутки после ТС при стабильном состоянии пациента начаты мероприятия по ранней мобилизации и респираторной реабилитации, предполагавшие активные и пассивные движения во всех суставах, вертикализирующее позиционирование, дыхательную гимнастику с элементами лечебной гимнастики, перкуторный массаж. Эти мероприятия выполнялись в два подхода общей продолжительностью 2–3 ч ежедневно под контролем показателей гемодинамики, клинического статуса, насыщения крови кислородом, а также по результатам «теста поднятых ног» [13].

К 5-м суткам пациент достиг I ступени двигательной активности по Аронову Д.М., сохраняя высокую приверженность реабилитационным мероприятиям, реабилитационный потенциал оценён как средний. Учитывая физиологическую переносимость физических нагрузок, мультидисциплинарной реабилитационной командой совместно с реаниматологом принято решение о расширении режима двигательной активности. Наряду с описанными мероприятиями на 5-е сутки послеоперационного периода инициирована механотерапия в активном режиме с использованием прикроватного механотерапевтического тренажёра (аппарат для механотерапии «ОРТОРЕНТ», Россия). Тренировки проводились ежедневно под контролем врача физической и реабилитационной медицины, продолжительность каждой сессии составляла 10 мин, сопровождались мониторингом параметров гемодинамики, сатурации, клинического статуса пациента. Дистанция, пройденная на 5-е сутки, составила 257 м.

На 7-е сутки пациент переведён из отделения реанимации в отделение кардиохирургии, по результатам контрольной коронароангиографии изменений коронарных артерий не выявлено, по контрольной эндомиокардиальной биопсии признаков отторжения не отмечено. На момент перевода в отделение кардиохирургии состояние стабильное, средней степени тяжести, обусловлено объёмом и сроком оперативного вмешательства, регрессирующей СН (проводилась инотропная поддержка, временная ЭКС), умеренно выраженным астеновегетативным синдромом. Лабораторно наблюдались незначимые отклонения, отражающие закономерное течение послеоперационного периода. По электрокардиограмме при отключении ЭКС ритм предсердный с ЧСС 78–83 уд/мин, без отрицательной динамики в состоянии миокарда. По ЭхоКГ ФВЛЖ 65–68%, полость перикарда без особенностей, функция трансплантата удовлетворительная.

В отделении продолжены индивидуальные занятия дыхательной и лечебной гимнастикой дважды в день, механотерапия в положении сидя в активном режиме с увеличением времени тренировки до 15 мин и пройденного расстояния. При этом у пациента не отмечалось выраженной реакции показателей гемодинамики в виде прироста АД и ЧСС в ответ на физическую нагрузку (табл. 2).

С 18-х суток послеоперационного периода дополнительно инициированы контролируемые тредмил-тренировки, представляющие собой ходьбу. Занятия проводились 1 раз в день ежедневно под контролем врача физической и реабилитационной медицины, инструктора по лечебной физкультуре, сопровождались неинвазивным мониторингом показателей гемодинамики, насыщения крови кислородом и клинического статуса пациента, в том числе оценкой уровня воспринимаемого напряжения по шкале Борга. К выписке пациент освоил тредмил-тренировки со скоростью 2,6 км/час в течение 15 мин (пройдено расстояние 620 м, угол наклона 0 градусов) и механотерапию со скоростью 77 об/мин в течение 15 мин (пройдено расстояние 818 м, из них активно 790 м) (табл. 3). Также к выписке дистанция, пройденная по результатам теста 6-тиминутной ходьбы, увеличилась и составила 325 м по сравнению с таковой на 14-е сутки (195 м). Реакция показателей гемодинамики (ЧСС и АД) сохранялась прежней, без значимого прироста показателей в ответ на нагрузку, что, вероятнее всего, обусловлено частичной денервацией трансплантата.

Таблица 2. Параметры гемодинамики в ходе проведения механотерапии
Table 2. Hemodynamic parameters during mechanotherapy

Сутки после операции	АД в покое, мм рт. ст.	ЧСС в покое, уд/мин	АД после нагрузки, мм рт. ст.	ЧСС после нагрузки, уд/мин	SpO_2 на нагрузке, %	Пройденное расстояние пассивно/активно, м		Время тренировки, мин
5	141/91	110	164/90	110	98	12	245	10
14	121/86	110	128/83	110	99	56	787	15
20	119/67	75	123/73	75	99	82	671	15
28	118/79	96	145/87	86	99	28	790	15

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO_2 — сатурация.
Note. АД — blood pressure, ЧСС — heart rate, SpO_2 — saturation of peripheral oxygen.

Таблица 3. Динамика показателей в ходе тредмил-тренировок
Table 3. Dynamics of indicators during treadmill training

Сутки после операции	АД в покое, мм рт. ст.	ЧСС в покое, уд/мин	SpO_2 на нагрузке, %	АД после нагрузки, мм рт. ст.	ЧСС после нагрузки, уд/мин	Скорость, км/ч	Пройденное расстояние, м	Время тренировки, мин	Шкала Борга при нагрузке, баллы
18	115/71	85	99	112/74	85	2,6	560	15	11
25	107/72	85	99	108/73	87	2,6	580	15	11
28	114/78	87	99	118/73	88	2,6	620	15	11

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO_2 — сатурация.
Note. АД — blood pressure, ЧСС — heart rate, SpO_2 — saturation of peripheral oxygen.

Прогноз

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: регресс ДН и СН, отсутствие признаков воспалительного процесса. У пациента в результате физической реабилитации, включавшей респираторную реабилитацию, увеличилось время выдоха с 15 до 39 с, оценка боли по Визуально-аналоговой шкале снизилась с 2 до 0 баллов, увеличилось пройденное расстояние в ходе дозированной ходьбы с 20 до 560 м, а прогулочной с 50 до 2000 м, увеличилась дистанция, пройденная по результатам теста 6-минутной ходьбы, на 130 м. Пациент достиг III ступени двигательной активности по Аронову Д.М.

ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов после ТС функциональное состояние удовлетворительное, однако отмечается влияние коморбидного фона (АГ, СД, хроническая болезнь почек) и возникновение васкулопатии сердечного аллотрансплантата на общее функциональное состояние пациента. К тому же иммуносупрессия преднизолоном часто приводит к увеличению жировых отложений и атрофии скелетных мышц, что также оказывает влияние на функциональную способность пациента. У большинства пациентов с трансплантированным сердцем ТФН ниже нормы, а среднее VO_2 peak составляет примерно 60% от ожидаемого [14–18].

Реакция реципиентов на физическую нагрузку имеет характерные особенности, в частности реакция сердечного ритма на физическую нагрузку притупляется [15] в связи с хирургической сердечной денервацией, некоторой ишемией донорского сердца во время изъятия и транспортировки, отсутствием интактного перикарда, диастолической дисфункцией, сниженной окислительной способностью скелетных мышц и нарушенной сосудорасширяющей способностью вследствие предшествующей ХСН [6–7, 14, 17]. В результате потери парасимпатической иннервации донорского сердца ЧСС в покое повышается примерно до 95–115 уд/мин. При дифференцированной физической нагрузке у большинства пациентов ЧСС, как правило, не увеличивается в течение первых нескольких минут (отсроченное увеличение), за чем следует постепенное повышение с пиковым ЧСС немного ниже нормы (примерно 150 уд/мин) из-за влияния симпатической нервной системы [15].

В приведённом клиническом примере можно отметить аналогичную реакцию показателей гемодинамики на физическую нагрузку. Сердечная реиннервация, приводящая к частичной нормализации реакции сердечного ритма на физическую нагрузку, происходит примерно у 40% реципиентов через месяцы или годы после ТС [15, 19]. Существуют публикации, предполагающие, что вариабельность ЧСС в отдалённом периоде наблюдения может быть связана с частичной или автономной реиннервацией синусового узла [14–15, 19]. Более того, один из факторов, влияющих на динамику ЧСС, — регулярное выполнение физических нагрузок в связи с улучшением хронотропного ответа [19].

Следующий показатель гемодинамики, отражающий реакцию на физическую нагрузку, — это АД. Как правило, во время физической нагрузки АД повышается, однако у пациентов с трансплантированным сердцем пиковое АД при физической нагрузке немного ниже, чем у здоровых людей [7, 15, 19]. В представленном клиническом примере отмечается схожая реакция АД.

Ещё одна особенность реакции пациентов после ТС на физическую нагрузку — прирост VO_2 peak. Так, с началом физической нагрузки скорость увеличения VO_2 peak (кинетика поглощения O_2) меньше, чем обычно, в результате нарушения увеличения сердечного выброса и снижения окислительной способности скелетной мускулатуры (уменьшение артериально-смешанной венозной разницы O_2) [18].

У большинства пациентов с ТС ФВЛЖ находится в пределах нормативных значений в покое и при нагрузке, однако диастолическая функция ЛЖ часто нарушена. Нарушение прироста ударного объёма ЛЖ в сочетании со сниженным резервом ЧСС ассоциируется со снижением сердечного выброса при физической нагрузке. В свою очередь, снижается эффективность лёгочной вентиляции и газообмена при физической нагрузке, по крайней мере в течение первых нескольких месяцев после ТС, что приводит к усилению одышки во время физических упражнений. Прирост дыхательного объёма во время физической нагрузки недостаточен вследствие слабости дыхательных мышц, проявлений астенического синдрома и воздействия кортикостероидных препаратов. Нарушение диффузии альвеолярного газа наблюдается

примерно у 40% пациентов. Однако SpO_2 в покое и во время физической нагрузки у большинства пациентов остаётся нормальной, как и в представленном наблюдении. У небольшой части пациентов с нарушениями диффузии до ТС наблюдается умеренная артериальная десатурация (приблизительно до 90%) при физической нагрузке [7, 14, 17–18]. Описанные нарушения актуализируют использование физической реабилитации с включением дыхательных упражнений с целью улучшения вентиляции лёгких и укрепления дыхательной мускулатуры.

Многочисленные исследования Европейского общества кардиологов показали, что регулярная физическая активность как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде — фактор, улучшающий физическую работоспособность и качество жизни у пациентов, перенёсших ТС, в отличие от пациентов, ведущих сидячий образ жизни [20]. К факторам, наиболее вероятно препятствующим быстрому восстановлению физической работоспособности у пациентов после ТС, относятся сниженная плотность капилляров [8], хронотропная недостаточность и сниженный сердечный выброс [9, 14], помимо этого негативное влияние на восстановление физической работоспособности оказывают депрессия, низкое качество жизни и осложнения коморбидной патологии [17, 20].

Физические тренировки под наблюдением специалиста в программах кардиореабилитации безопасны и рекомендуются профессиональными сообществами как до (преабилитация), так и после ТС. Физические упражнения не требуют замены иммунодепрессантов, улучшают показатель VO_2 peak и силу скелетных мышц у пациентов после ТС [7]. Кроме того, кардиореабилитация у этой категории пациентов приводит к снижению риска инсульта, ЧКВ, госпитализации по поводу острого отторжения или СН и смерти [7, 9, 16, 21–22]. В работе M.D. Daida и соавт. оценивали динамику ТФН в течение первого года после ТС у пациентов по окончании курса реабилитации продолжительностью 3 мес. Авторы отметили статистически значимое, но лишь умеренное увеличение VO_2 peak и ТФН, что объяснялось недостаточным эффектом рутинного подхода к реабилитации. По мнению авторов, пациенты данной когорты требуют разработки специфических протоколов реабилитации и увеличения её продолжительности [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества раннего начала реабилитационных мероприятий, включающих физические тренировки, у пациентов после ОТС с неосложнённым течением послеоперационного периода заключаются в профилактическом эффекте в отношении возможных осложнений, более быстром и полном восстановлении утраченных функций и физической работоспособности, нормализации проприоцептивной чувствительности и психоэмоционального состояния пациента и его родственников, повышении мотивации пациента к лечению. В представленном клиническом наблюдении отмечена лишь часть положительных эффектов ранней реабилитации после ТС, что актуализирует важность дальнейшего изучения эффективности и безопасности различных подходов к ранней реабилитации у такой категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов: Федорова Н.В. — анализ и интерпретация фактических данных, написание и редактирование рукописи, разработка концепции статьи; Аргунова Ю.А. — анализ и интерпретация фактических данных, редактирование рукописи, разработка концепции статьи; Прилуцкая Е.Н. — получение фактических данных, общение с пациентом; Барбараш О.Л. — разработка концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

Информированное согласие. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «CardioСоматика», а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала (дата подписания 02.06.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution: Fedorova N.V. — analysis an interpretation of actual data, writing and editing of the article, development of the concept of the article; Argunova Y.A. — analysis an interpretation of actual data, editing of the article, development of the concept of the article; Prilutskaya E.N. — obtaining actual data, communication with the patient; Barbarash O.L. — development of the concept of the article, editing and approval of the text of the article. All authors approved the manuscript (the version for publication), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

Informed consent. Written consent was obtained from the patient for publication of personal medical information in anonymized form in the journal "CardioSomatics", as well as for the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff of the journal (signing date 02.06.2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lyasnikova EA, Fedotov PA, Trukshina MA, et al. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):88–96. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4658 EDN: PTNIDO

2. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439–1450. doi: 10.1001/jama.2009.454
3. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac rehabilitation for patients with Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1454–1469. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.030
4. Buckley BJR, Harrison SL, Underhill P, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for cardiac implantable electronic device recipients. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(4):153–155. doi: 10.1093/eurjpc/zwab103 EDN: LVTSYU
5. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2019;24:535–547. doi: 10.1007/s10741-019-09774-5 EDN: RUCSHV
6. Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD012264. doi: 10.1002/14651858.CD012264
7. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of Exercise Training in Early Outpatient Cardiac Rehabilitation: An official statement from the American Association of CArdiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38:139–146. doi: 10.1097/HCR.0000000000000337
8. Nytroen K, Rolid K, Andreassen AK, et al. Effect of high-intensity interval training in de novo heart transplant recipients in Scandinavia: one-year follow-up of the HIITS randomized, controlled trial. *Circulation.* 2019;139(19):2198–2211. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036747
9. Rolid K, Andreassen AK, Yardley M, et al. Long-term effects of high-intensity training vs moderate intensity training in heart transplant recipients: a 3-year follow-up study of the randomized-controlled HITTS study. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3538–3549. doi: 10.1111/ajt.16087
10. Sujayeva VA. Physical rehabilitation after heart transplantation. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2014;13(6):51–55. EDN: TJOHNR
11. EACPR; Corra U, Piepoli F, Carre F. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counseling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010;31:1967–1974. doi: 10.1093/eurheartj/ehq236
12. Argunova YuA, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Early physical rehabilitation in frail patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2022;21(3):72–80. doi: 10.38025/2078-1962-2022-21-3-72-80 EDN: XSWRFM
13. Belkin AA, Alasheev AM, Belkin VA. Rehabilitation in the intensive care unit (rehablcu). Clinical practice recommendations of the national union of physical and rehabilitation medicine specialists of Russia and of the National Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. *Annals of Critical Care.* 2022;2:7–40. doi: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40 EDN: MEUVHV
14. Nytroen K, Gullestad L. Effect of exercise in heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(2):527. doi: 10.1111/ajt.12046
15. Squires RW, Leung TC, Cyr NS, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clinic Proc.* 2002;77(12):1295–1300. doi.org/10.4065/77.12.1295
16. Rosenbaum AN, Kremers WK, Schirger JA, et al. Association between early cardiac rehabilitation and long-term survival in cardiac transplant recipients. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):149–156. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.002
17. Nytroen K, Rustad LA, Erikstad I, et al. Effect of high-intensity interval training on progression of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(11):1073–1080. doi: 10.1016/j.healun.2013.06.023
18. Haykowsky M, Eves N, Figgures L, et al. Effect of exercise training on VO_2 peak and left ventricular systolic function in recent cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):1002–1004. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.049
19. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):133–153. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.008
20. Uithoven KE, Smith JR, Medina-Inojosa JR, et al. The Role of Cardiac Rehabilitation in Reducing Major Adverse Cardiac Events in Heart Transplant Patients. *J Card Fail.* 2020;26(8):645–651. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.01.011
21. Shaleva VA, Lyapina IN, Teplova YuE, et al. The features of early rehabilitation in patients after surgical repair of valvular heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):99–103. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103 EDN: QXLNRV
22. Simonenko MA, Berezina AV, Fedotov PA, et al. Dynamic of physical capacity and quality of life after heart transplantation. *Russian Journal of transplantology and artificial organs.* 2018;20(1):32–38. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-32-38 EDN: YWEHKI
23. Daida H, Squires RW, Allison TG, et al. Sequential assessment of exercise tolerance in heart transplantation compared with coronary artery bypass surgery after phase II cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol.* 1996;77(9):696–700. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89202-8

ОБ АВТОРАХ

*** Федорова Наталья Васильевна,** канд. мед. наук;
адрес: Россия, 650002, Кемерово,
б-р им. акад. Л.С. Барбараша, д. 6;
ORCID: 0000-0002-3841-8539;
eLibrary SPIN: 6170-1332;
e-mail: BNatalia88@mail.ru

Аргунова Юлия Александровна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8079-5397;
eLibrary SPIN: 5754-5353;
e-mail: argunova_u@mail.ru

Прилуцкая Екатерина Николаевна;
e-mail: prilen@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН;
ORCID: 0000-0002-4642-3610;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: barbol@kemcardio.ru

AUTHORS' INFO

*** Natalya V. Fedorova,** MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 6 blvd named after Academician L.S. Barbarash, Kemerovo, Russia, 650002;
ORCID: 0000-0002-3841-8539;
eLibrary SPIN: 6170-1332;
e-mail: BNatalia88@mail.ru

Yulia A. Argunova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8079-5397;
eLibrary SPIN: 5754-5353;
e-mail: argunova_u@mail.ru

Ekaterina N. Prilutskaya;
e-mail: prilen@kemcardio.ru

Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-4642-3610;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: barbol@kemcardio.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author