

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

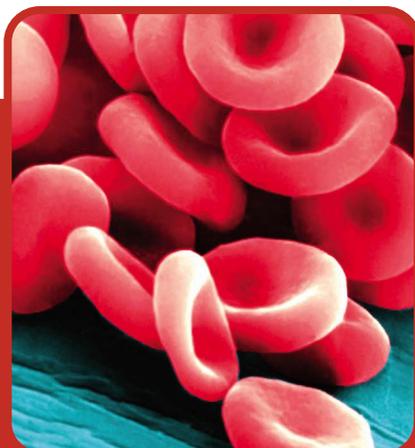
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

## CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

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

Том 13 №4 | 2022  
Vol. 13 №4 | 2022



◆ **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**



◆ **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

◆ **ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ  
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

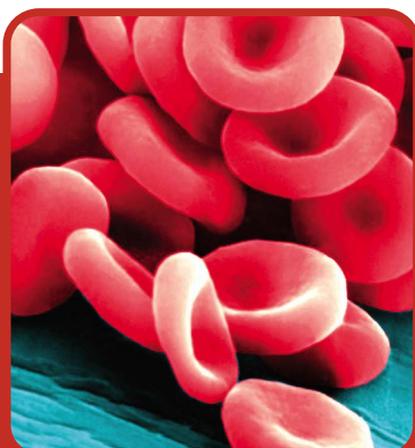


Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

# CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention  
Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

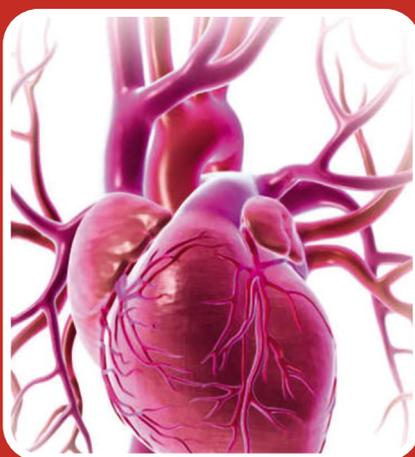
Vol. 13 №4 | 2022



◆ **DIAGNOSTIC AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS  
OF CARDIOVASCULAR DISEASES**

◆ **DIAGNOSTIC FEATURES  
OF AORTIC STENOSIS**

◆ **HYPERTENSIVE TARGET ORGAN DAMAGE**





РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

# CardioСоматика

Том 13 №4

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

2022

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 базах 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 V.**, 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

**Задонченко 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

**Мартынов Анатолий Иванович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X

**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

**Галевич 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

**Мазаев Владимир Павлович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296

**Никулина Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Перова Наталья Вячеславовна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407

**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: 10 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2022 г.

## РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, Литера А,  
помещение 1Н

E-mail: [cs@eco-vector.com](mailto:cs@eco-vector.com)

Зав. редакцией:  
Екатерина Мищенко

Литературный редактор-корректор:  
Анастасия Островская

Дизайн и верстка:  
Лариса Минченко

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, 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](mailto:info@eco-vector.com)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)



PocoOKP Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

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

# CardioSomatics

Vol. 13 No.4

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2022

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  
**Anatoly I. Martynov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X  
**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  
**Vladimir P. Mazaev**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296  
**Svetlana Yu. Nikulina**, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627  
**Natalia V. Perova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407  
**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: 10 thousand copies.  
Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:

<https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice>

Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and practical publication is allowed without placing a sign of information products.

Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2022.

### EDITORIAL OFFICE:

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,  
Saint Petersburg, Russia

E-mail: [cs@eco-vector.com](mailto:cs@eco-vector.com)

### Executive Editor:

Ekaterina Mischenko

### Literary Editor-proofreader:

Anastasia Ostrovskaya

### Design and layout:

Larisa 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](mailto:info@eco-vector.com)

### Sales Department

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

### Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	184	ORIGINAL STUDY
<b>Психологические особенности больных синдромом такоцубо: одномоментное исследование</b> Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, А.П. Семёнова, С.А. Болдуева		<b>Psychological features of patients with Takotsubo syndrome: cross-sectional study</b> Dmitrii S. Evdokimov, Valeriya S. Feoktistova, Alena P. Semenova, Svetlana A. Boldueva
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	192	ORIGINAL STUDY
<b>Сопоставимость диагностических возможностей отношения времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка (АТ/ЕТ) в определении тяжести аортального стеноза у пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана: ретроспективное сравнительное исследование</b> В.В. Базылев, Р.М. Бабуков, Ф.Л. Бартош, А.В. Лёвина, А.И. Микуляк		<b>A comparison of the diagnostic capabilities of the ratio of acceleration time to total left ventricular ejection time (AT/ET) in determining the severity of aortic stenosis in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve: retrospective comparative study</b> Vladlen V. Bazylev, Ruslan M. Babukov, Fedor L. Bartosh, Alena V. Levina, Artur I. Mikulyak
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	198	ORIGINAL STUDY
<b>Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ</b> Е.М. Межонов, З.М. Сафиуллина, Ю.А. Вялкина, С.В. Шалаев		<b>Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis</b> Evgeny M. Mezhonov, Zemfira M. Safiullina, Yulia A. Vyalkina, Sergey V. Shalaev
ОБЗОР	206	REVIEW
<b>Использование SFRP5 в качестве нового сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы</b> А.М. Алиева, Н.В. Теплова, И.Е. Байкова, К.В. Воронкова, Л.М. Шнахова, Л.М. Макеева, И.А. Котикова, И.Г. Никитин		<b>SFRP5 as a new cardiovascular biological marker: a literature review</b> Amina M. Alieva, Natalia V. Teplova, Irina E. Baykova, Kira V. Voronkova, Lidiya M. Shnakhova, Lyudmila M. Makeeva, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin
ОБЗОР	213	REVIEW
<b>Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы</b> А.В. Барсуков, М.В. Ясеновец, К.А. Щербакова, В.В. Яковлев, Б.А. Чумак, Е.В. Борисова, Д.С. Мальцев, М.А. Бурнашева, А.Н. Куликов		<b>The fundus of the eye as a target organ in hypertension: a literature review</b> Anton V. Barsukov, Maria V. Yasenovets, Ksenia A. Shcherbakova, Vladimir V. Iakovlev, Boris A. Chumak, Ekaterina V. Borisova, Dmitry S. Maltsev, Maria A. Burnasheva, Alexey N. Kulikov

# Психологические особенности больных синдромом такоцубо: одномоментное исследование

Д.С. Евдокимов✉, В.С. Феоктистова, А.П. Семёнова, С.А. Болдуева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить психологическое состояние и личностно-адаптационный потенциал у больных с синдромом такоцубо (СТ), а также построить прогностическую модель риска развития заболевания на основании полученных результатов.

**Материал и методы.** Обследованы 38 пациентов с СТ в сроки 10–14 сут с момента дебюта заболевания, средний возраст наблюдаемых составил  $63,8 \pm 14,73$  года, из них 33 (86,8%) человека женского пола. В контрольную группу (КГ) вошли 40 человек, средний возраст  $66,6 \pm 10,4$  года, из них 39 (97,5%) женщин. Психологическое состояние и стрессоустойчивость оценивали с использованием следующих тестов и опросников: личностный опросник Г. Айзенка; тест жизнестойкости; тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова; шкала воспринимаемого стресса; шкала психологического стресса PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона; шкала тревоги Спилбергера–Ханина; шкала тревоги Гамильтона; госпитальные шкалы тревоги и депрессии; шкала депрессии Бека; шкала для оценки тяжести депрессивной симптоматики Монтгомери–Асберг.

**Результаты.** Личностный опросник Г. Айзенка показал, что у пациентов с СТ, в отличие от КГ, отмечается более высокий уровень нейротизма ( $14,6 \pm 3,7$  и  $11,4 \pm 4,1$  балла, соответственно,  $p < 0,01$ ) и склонность к интроверсии ( $9,4 \pm 3,3$  и  $12,4 \pm 3,5$ , соответственно,  $p < 0,001$ ). Согласно психометрической шкале Спилбергера–Ханина, в группе больных с СТ была выше реактивная тревожность ( $46,4 \pm 9,1$  и  $37,0 \pm 11,4$ , соответственно,  $p < 0,0001$ ), а также наблюдалась тенденция к превалированию личностной тревожности ( $45,1 \pm 7,3$  и  $41,8 \pm 11,1$ , соответственно,  $p > 0,05$ ). По анализируемым шкалам, предназначенным для оценки внутренней тревоги, установлено, что у больных с СТ этот компонент психики был более выраженным (HARS:  $21,8 \pm 4,8$  и  $16,1 \pm 5,4$ , соответственно,  $p < 0,0001$ ; HADS:  $13,1 \pm 3,6$  и  $7,4 \pm 3,0$ , соответственно,  $p < 0,0001$ ). Депрессия у больных с СТ также по всем опросникам встречалась чаще, чем в КГ (HADS: 100% и 40%, соответственно,  $p < 0,05$ ; BDI: 73,7% и 27%, соответственно,  $p < 0,05$ ; MADRS: 97,4% и 62,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ), и находилась в диапазоне от лёгкой до выраженной. По нашим данным, по тесту жизнестойкости в группе пациентов с СТ в сравнении с КГ наблюдались низкие показатели общей жизнестойкости ( $71,4 \pm 18,0$  и  $82,6 \pm 19,7$  соответственно;  $p < 0,05$ ), вовлечённости ( $32,5 \pm 9,1$  и  $36,8 \pm 8,9$  балла соответственно;  $p < 0,05$ ) и контроля ( $23,3 \pm 7,3$  и  $29,2 \pm 7,8$  балла соответственно;  $p < 0,01$ ). Стрессоустойчивость также оказалась значимо более низкой у пациентов с СТ, чем в КГ ( $38,9 \pm 6,4$  и  $34,1 \pm 7,3$  балла соответственно;  $p < 0,001$ ). На основании данных опросников и шкал была построена интегральная модель прогноза развития СТ методом деревьев классификации с высокой (96%) прогностической значимостью.

**Заключение.** Весомый вклад тревожно-депрессивных расстройств в развитие СТ, а также таких особенностей личности, как интроверсия, нейротизм, повышенная восприимчивость к стрессу при низкой стрессоустойчивости и жизнестойкости, предполагают необходимость своевременной диагностики психологических нарушений и их коррекции у людей подобного типа личности, что, возможно, позволит предупредить или снизить риск развития заболевания.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо, психологическое состояние, депрессия, личностно-адаптационный потенциал, стрессоустойчивость, жизнестойкость

**Для цитирования:** Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Семёнова А.П., Болдуева С.А. Психологические особенности больных с синдромом такоцубо: одномоментное исследование // CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 4. С. 184–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS200183>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ) представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности, провоцируемой у большинства пациентов различными стрессовыми факторами [1]. В большинстве случаев триггером для развития СТ служит стресс, обычно возникающий на фоне отрицательных эмоциональных реакций в ответ на различные жизненные ситуации: смерть близкого человека, ссора, развод, автомобильные аварии, природные катаклизмы и т.д. [2]. Однако описаны случаи СТ, развивающегося при положительных переживаниях: юбилей, свадьба детей и внуков, денежные выигрыши – так называемое «счастлиное сердце» («happy heart») [2].

Следует отметить, что в литературе появляется всё больше публикаций о том, что у пациентов с СТ ещё до возникновения заболевания исходно отмечается распространённость таких состояний, как тревожно-депрессивные расстройства, хронический психологический стресс [3–9], которые встречаются даже чаще, чем у больных с острыми формами ишемической болезни сердца [10].

Очевидно, что реакция на стресс зависит от личностных особенностей человека и его способности адаптироваться к стрессовым ситуациям. Однако научных исследований, посвящённых этому вопросу применительно к пациентам с СТ, явно недостаточно.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

КГ – контрольная группа

СТ – синдром такоцубо

BDI – Beck Depression Inventory (шкала депрессии Бека)

CHAID – Chi Squared Automatic Interaction Detection (метод деревьев классификации)

EPI – Eysenck Personality Inventory (личностный опросник Г. Айзенка)

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scales (госпитальные шкалы тревоги и депрессии)

HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale (шкала тревоги Гамильтона)

HS – Hardiness Survey (тест жизнестойкости)

MADRS – Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (шкала для оценки степени тяжести депрессивной симптоматики Монтгомери–Асберг)

PSM-25 – Psychological Stress Measure (шкала психологического стресса Лемура–Тесье–Филлиона)

PSS – Perceived Stress Scale (шкала воспринимаемого стресса)

STAI – State-Trait Anxiety Inventory (шкала тревоги Спилбергера)

# Psychological features of patients with Takotsubo syndrome: cross-sectional study

Dmitrii S. Evdokimov✉, Valeriya S. Feoktistova, Alena P. Semenova, Svetlana A. Boldueva

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**Objective.** We aimed to assess the psychological state and personality-adaptive potential in patients with Takotsubo syndrome (TS), and to use the results to construct a prognostic model for the risk of developing the disease.

**Materials and methods.** A total of 38 patients with TS were examined 10–14 days after the disease onset. The mean age of the men was  $63.8 \pm 14.73$  years, and the women, 33 (86.8%) years. The control group included 40 people; their average age was  $66.6 \pm 10.4$  years, of which 39 (97.5%) were women. Their psychological state and stress resistance were assessed using the following tests and questionnaires: G. Eysenck's personality questionnaire; the hardiness survey; the N.V. Kirsheva and N.V. Ryabchikov personality stress resistance self-test; the scale of perceived stress; the PSM-25 Lemur–Tessier–Fillion psychological stress measure; the Spielberger–Khanin anxiety scale; the Hamilton Anxiety Scale; the Hospital Anxiety and Depression scale; the Beck Depression Scale; and the Montgomery–Asberg depression rating scale.

**Results.** G. Eysenck's personality questionnaire showed that patients with TS had a higher level of neuroticism ( $14.6 \pm 3.7$  and  $11.4 \pm 4.1$ , respectively;  $p < 0.01$ ) and tendency to introversion ( $9.4 \pm 3.3$  and  $12.4 \pm 3.5$ , respectively;  $p < 0.001$ ) than the control group. According to the Spielberger–Khanin psychometric scale, reactive anxiety was higher in the TS group ( $46.4 \pm 9.1$  and  $37.0 \pm 11.4$ , respectively;  $p < 0.0001$ ), and there was also a tendency toward personal anxiety ( $45.1 \pm 7.3$  and  $41.8 \pm 11.1$ , respectively;  $p > 0.05$ ). For all three analyzed scales designed to assess internal anxiety, it was found that in patients with TS, this component of the psyche was more pronounced (HARS:  $21.8 \pm 4.8$  and  $16.1 \pm 5.4$ , respectively;  $p < 0.0001$ ; HADS:  $13.1 \pm 3.6$  and  $7.4 \pm 3.0$ , respectively;  $p < 0.0001$ ). Depression, ranging from mild to severe, was more common in patients with TS, according to all questionnaires (HADS: 100% and 40%, respectively;  $p < 0.05$ ; BDI: 73.7% and 27%, respectively;  $p < 0.05$ ; MADRS: 97.4% and 62.5%, respectively,  $p < 0.05$ ). According to the hardiness test, the TS group had low indicators of overall hardiness ( $71.4 \pm 18.0$  and  $82.6 \pm 19.7$ , respectively;  $p < 0.05$ ), involvement ( $32.5 \pm 9.1$  and  $36.8 \pm 8.9$ , respectively;  $p < 0.05$ ), and control ( $23.3 \pm 7.3$  and  $29.2 \pm 7.8$ , respectively;  $p < 0.01$ ) compared to the control group. Stress resistance was also significantly lower in patients with TS ( $38.9 \pm 6.4$  and  $34.1 \pm 7.3$ , respectively;  $p < 0.001$ ). Based on the data from the questionnaires and scales, using the classification tree method, an integral model for predicting the development of TS with a high predictive value (96%) was built.

**Conclusion.** Anxiety and depressive disorders make a significant contribution to the development of TS. Personality traits like introversion, neuroticism, and increased susceptibility to stress with low stress resistance and hardiness also play a role. This suggests the need for timely diagnosis of psychological disorders and their correction in people with this personality type, especially postmenopausal women. Prompt intervention may help prevent or reduce the risk of developing the disease.

**Keywords:** takotsubo syndrome, psychological state, depression, personality-adaptive potential, stress resistance, hardiness survey

**For citation:** Evdokimov DS, Feoktistova VS, Semenova AP, Boldueva SA. Psychological features of patients with Takotsubo syndrome: cross-sectional study. *Cardiosomatics*. 2022;13(4):184–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS200183>

**Цель исследования** – оценить психологическое состояние и личностно-адаптационный потенциал у больных с СТ, а также построить прогностическую модель риска развития заболевания на основании полученных результатов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное исследование.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

**Критерий включения:** верифицированный на основании международных критериев InterTAK (согласительный документ Европейского общества кардиологов 2018 года) диагноз СТ [2].

**Критерий не включения:** отказ от участия в исследовании.

### УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург) в период с ноября 2020 по декабрь 2022 года.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Психологическое состояние и стрессоустойчивость оценивали у пациентов с СТ и в КГ с использованием следующих валиди-

зированных на территории Российской Федерации психометрических тестов и опросников:

- личностный опросник Г. Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI, в адаптации А.Г. Шмелёва, выявление экстраверсии–интроверсии и выраженности нейротизма) [11];
- тест жизнестойкости (Hardiness Survey, HS, в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой, оценивает способность личности выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешности деятельности) [12];
- тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова [13];
- шкала воспринимаемого стресса-10 (Perceived Stress Scale, PSS, субъективная оценка восприятия обследуемым напряжённости ситуации в течение предыдущего месяца жизни) [14];
- шкала психологического стресса PSM-25 Лемура–Тессье–Филлиона (Psychological Stress Measure, в адаптации Н.Е. Водопьяновой, оценивает психологическое состояние респондента за последнюю неделю и его адаптированность к рабочим нагрузкам) [15];
- шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, в адаптации Ю.Л. Ханина, оценивает выраженность реактивной или ситуативной тревожности) [16];
- шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS, позволяет определить уровень тревоги в повседневной жизни) [17];

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов  
Table 1. General characteristics of the studied groups

Показатели	СТ (n=38)	КГ (n=40)	Значимость различий (p < 0,05)
Женщины, n (%)	33 (86,8)	39 (97,5)	нд
Возраст, лет	63,8±14,3	66,6±10,4	нд
Индекс массы тела >30 кг/м <sup>2</sup> (ожирение), n (%)	5 (14,3)	5 (12,5)	нд
Индекс массы тела 25–30 кг/м <sup>2</sup> (избыточная масса тела), n (%)	11 (28,9)	16 (40)	нд
Курение, n (%)	6 (15,8)	6 (15)	нд
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (73,7)	25 (62,5)	нд
Отягощённая наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	30 (78,9)	25 (62,5)	нд
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (13,2)	1 (2,5)	нд

Примечание (здесь и в табл. 2–4). нд – различия не достоверны.  
Note (here and in Tables 2–4). нд – differences are not significant.

- госпитальные шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scales, HADS) [16];
- шкала депрессии Бека с оценкой по субшкалам выраженности когнитивно-аффективных и соматических расстройств (Beck Depression Inventory, BDI) [16];
- шкала для оценки степени тяжести депрессивной симптоматики Монтомгери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [16].

#### АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Перед выпиской из стационара, в сроки 10–14 сут после дебюта заболевания, обследованы 38 пациентов с СТ, средний возраст которых составил 63,8±14,73 года, из них 33 (86,8%) человека женского пола. В контрольную группу (КГ) вошли 40 человек, средний возраст 66,6±10,4 года, из них 39 (97,5%) женщин. КГ составили лица, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту, не имеющие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением умеренной артериальной гипертензии (I стадия и 1-я степень).

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA v. 10 (StatSoft Inc., США). Средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). Статистическую значимость отличий оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Алгоритм оценки риска развития СТ был построен путём медико-математического моделирования с применением метода деревьев классификации (Chi Squared Automatic Interaction Detection, CHAID). Многофакторный анализ и построение прогностической модели проводили мето-

Таблица 2. Оценка психологических особенностей личности по опроснику Айзенка в исследуемых группах  
Table 2. Evaluation of the psychological characteristics of personality according to the Eysenck Personality Inventory in the study groups

Фактор	Показатели, n (%)	СТ (n=38)	КГ (n=40)	p
Уровень нейротизма	Высокий (эмоциональная нестабильность)	23 (60,5)	12 (30)	<0,05
	Среднее значение	14 (36,9)	19 (47,5)	нд
	Низкий (эмоциональная стабильность)	1 (2,6)	9 (22,5)	<0,05
Экстраверсия / интроверсия	Интроверт	25 (65,8)	9 (22,5)	<0,001
	Экстраверт	3 (7,9)	12 (30)	<0,05
	Среднее значение	10 (26,3)	19 (47,5)	нд

Таблица 3. Оценка уровня тревоги в исследуемых группах (средний балл)  
Table 3. Assessment of the level of anxiety in the study groups (average score)

Шкалы	СТ (n=38), баллы, M ± SD	КГ (n=40), баллы, M ± SD	p
Шкала Спилберга–Ханина STAI (реактивная тревожность)	46,4±9,1	37,0±11,4	<0,0001
Шкала Спилберга–Ханина STAI (личностная тревожность)	45,1±7,3	41,8±11,1	нд
Шкала тревоги Гамильтона HARS	21,8±4,8	16,1±5,4	<0,0001
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (тревога) HADS	13,1±3,6	7,4±3,0	<0,0001

дом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Критерием статистической значимости получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 38 пациентов с СТ, средний возраст которых составил 63,8±14,73 года, из них 33 (86,8%) человека женского пола. В КГ вошли 40 человек, средний возраст 66,6±10,4 года, из них 39 (97,5%) женщин.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и наличию сердечно-сосудистых факторов риска (табл. 1).

Личностный опросник Г. Айзенка показал, что у пациентов с СТ в целом, в отличие от КГ, отмечается статистически значимо более высокий уровень нейротизма (14,6±3,7 и 11,4±4,1 балла, соответственно,  $p < 0,01$ ) и склонность к интроверсии (9,4±3,3 и 12,4±3,5 балла соответственно,  $p < 0,001$ ). По частоте встречаемости в группе больных с СТ преобладали интроверты с высоким уровнем нейротизма, в КГ в подавляющем большинстве встречались амби- и экстраверты с низкой или средней степенью выраженности нейротизма (табл. 2).

Согласно психометрической шкале Спилберга–Ханина, в группе больных с СТ по сравнению с КГ была выше реактивная тревожность (табл. 3). В большинстве случаев пациенты с СТ имели высокий (52,6%;  $p < 0,05$ ) или средний (44,7%;  $p > 0,05$ ) уровень реактивной тревожности, в КГ же её показатель, наоборот, был

**Таблица 4. Оценка уровня тревоги и депрессии в исследуемых группах**  
**Table 4. Assessment of the level of anxiety and depression in the study groups**

Опросники / шкалы	Уровень тревоги	СТ (n=38)	КГ (n=40)	p
Шкала тревоги Гамильтона HARS, n (%)	Отсутствует	9 (23,7)	23 (57,5)	<0,01
	Средний	17 (44,7)	14 (35)	нд
	Высокий	12 (31,6)	3 (7,5)	<0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (тревога) HADS, n (%)	Отсутствует	2 (5,3)	22 (55)	<0,0001
	Субклинически выраженная тревога	10 (26,3)	10 (25)	нд
	Клинически выраженная тревога	26 (68,4)	8 (20)	<0,0001
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (депрессия) HADS, n (%)	Нет депрессии	0	24 (60)	<0,0001
	Субклинически выраженная депрессия	19 (50)	9 (22,5)	<0,05
	Клинически выраженная депрессия	19 (50)	7 (17,5)	<0,01
Шкала депрессии Бека BDI, n (%)	Нет депрессии	10 (26,3)	29 (72,5)	<0,0001
	Лёгкая степень депрессии	20 (52,6)	11 (27,5)	<0,05
	Умеренная степень депрессии	8 (21,1)	0	<0,01
	Выраженная депрессия	0	0	нд
Шкала для оценки степени тяжести депрессивной симптоматики Монтгомери-Асберг MADRS, n (%)	Нет депрессии	1 (2,6)	15 (37,5)	<0,001
	Лёгкая степень депрессии	29 (76,3)	21 (52,5)	<0,05
	Умеренная степень депрессии	7 (18,5)	4 (10)	нд
	Выраженная депрессия	1 (2,6)	0	нд

низким (20%;  $p < 0,05$ ) или средним (62,5%;  $p > 0,05$ ). Наблюдалась тенденция к превалированию в группе больных с СТ личностной тревожности ( $p = 0,06$ ; см. табл. 3). В 97,3% случаев она находилась на среднем и высоком уровне ( $p < 0,05$ ) в отличие от КГ, в которой 20% респондентов имели низкую личностную тревожность.

Высокий уровень тревоги у больных с СТ показала и рекомендованная Российским обществом психиатров для диагностики тревожных расстройств у взрослого населения шкала тревоги Гамильтона (см. табл. 3). В отличие от КГ, только у 1/4 пациентов с СТ отсутствовали клинически значимые признаки тревожных расстройств ( $p < 0,01$ ; табл. 4). Средний балл по госпитальной шкале тревоги и депрессии также был выше в группе пациентов с СТ (см. табл. 3). При этом в сравнении с КГ у пациентов с СТ в подавляющем большинстве наблюдалась выраженная тревога ( $p < 0,05$ ; см. табл. 4), тогда как по частоте субклинической тревоги группы значимо не различались.

По всем 3 анализируемым шкалам, предназначенным для оценки внутренней тревоги, нами установлено, что у больных с СТ этот компонент психики был более выраженным, чем в КГ.

Депрессия у больных с СТ также по всем опросникам встречалась чаще, чем в КГ, и располагалась в диапазоне от лёгкой до выраженной. По госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS все пациенты с СТ находились в состоянии субклинической или клинически выраженной депрессии (см. табл. 4), средний балл –  $11,5 \pm 2,9$  и  $7,6 \pm 3,7$  для больных с СТ и КГ соответственно ( $p < 0,0001$ ). По опроснику Бека BDI у 73,7% больных с СТ имелись признаки лёгкой и умеренной депрессии, что статистически значимо чаще, чем в КГ ( $p < 0,0001$ ; см. табл. 4). По шкале MADRS депрессия встречалась более чем у 90% больных с СТ ( $p < 0,001$ ), однако у большинства пациентов была лёгкой степени, различий по частоте встречаемости умеренной и выраженной депрессии между основной группой и КГ не обнаружено (см. табл. 4). Различия выраженности степени депрессии у больных с СТ по шкалам HADS, BDI и MADRS, вероятно, обусловлены тем, что опрос по первой шкале ведётся лечащим врачом, в отличие от двух других опросников, которые пациент заполняет самостоятельно.

Жизнестойкость характеризует меру способности личности выдерживать стрессовую ситуацию, при этом сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешности деятельности. Жизнестойкость включает в себя 3 сравнительно автономных компонента: «вовлечённость», «контроль», «принятие риска». «Вовлечённость» представляет собой чувство удовольствия от собственной деятельности и уверенности в том, что она приносит пользу для субъекта и обществу. «Контроль» отражает убеждённость человека в наличии причинно-следственной связи между его действиями, поступками и результатами. «Принятие риска» – это компонент, отражающий способность воспринимать происходящие события, извлекать из них позитивный или негативный опыт [18, 19]. По нашим данным, по тесту жизнестойкости HS в группе пациентов с СТ в сравнении с КГ наблюдались низкие показатели общей жизнестойкости ( $71,4 \pm 18,0$  и  $82,6 \pm 19,7$  соответственно;  $p < 0,05$ ), вовлечённости ( $32,5 \pm 9,1$  и  $36,8 \pm 8,9$  балла соответственно;  $p < 0,05$ ) и контроля ( $23,3 \pm 7,3$  и  $29,2 \pm 7,8$  балла соответственно;  $p < 0,01$ ). Только по шкале «принятие риска» группы статистически значимо не различались:  $15,7 \pm 5,2$  и  $16,6 \pm 4,9$  балла соответственно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, эти опросники демонстрируют, что пациенты с СТ в повседневной жизни испытывают большое внутреннее напряжение при стрессовых ситуациях.

Стрессоустойчивость также оказалась значимо более низкой у пациентов с СТ (тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева, Н.В. Рябчикова – чем выше балл, тем ниже стрессоустойчивость):  $38,9 \pm 6,4$  и  $34,1 \pm 7,3$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ). По сумме баллов стрессоустойчивость у больных с СТ по сравнению с КГ находилась на среднем уровне: 27 (71,1%) и 19 (47,5%) человек соответственно ( $p < 0,05$ ), или регистрировалась на низком уровне: 7 (18,4%) и 1 (2,5%) человек соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, по шкале PSS10 у больных с СТ в отличие от КГ оказался выше показатель восприятия стресса:  $28,6 \pm 4,4$  и  $25,8 \pm 6,4$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Это согласовывалось с данными опросника PSM-25, по которому в основной группе зарегистрирован значимо более высокий уровень психической напряжённости при стрессе:  $98,5 \pm 27,9$  и  $80,1 \pm 26,3$  балла для основной группы и КГ со-

ответственно ( $p < 0,05$ ). При этом выраженность противодействия стрессу по шкале PSS10 ( $10,1 \pm 2,1$  и  $9,0 \pm 2,2$  балла для основной группы и КГ соответственно,  $p < 0,05$ ) также была выше в основной группе, то есть больные с СТ, в отличие от лиц КГ, в обычной жизни прилагали больше усилий для преодоления стресса.

Учитывая тот факт, что используемые шкалы продемонстрировали существенные различия в психологическом портрете пациентов с СТ и лиц КГ, для нас представляла интерес возможность прогнозирования риска развития заболевания по результатам проведённого психологического обследования. Из всех опросников, применённых в настоящем исследовании, при построении бинарной логистической регрессионной модели риска развития заболевания наиболее значимыми оказались госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS и шкала депрессии Бека BDI. Согласно полученной модели, каждый дополнительный балл по шкале HADS (тревога) увеличивает риск развития СТ в 1,6 раза (95% доверительный интервал, ДИ, 1,26–1,99), а каждый дополнительный балл по субшкале соматических проявлений депрессии опросника Бека BDI увеличивает риск развития заболевания в 1,3 раза (95% ДИ 1,05–1,56).

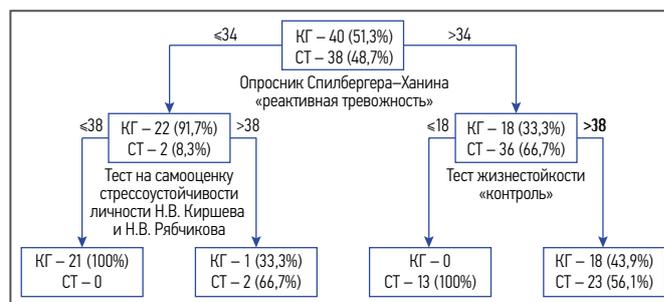
При построении интегральной модели прогноза развития СТ методом деревьев классификации при использовании данных всех шкал первой прогностически значимой шкалой оказалась субшкала реактивной тревожности опросника Спилберга–Ханина STAI с пороговым значением в 34 балла, превышение которого увеличивает вероятность развития заболевания до 66,7%. При этом в случае, если у респондента показатель компонента жизнестойкости «контроль» будет составлять 18 баллов и менее, то риск возникновения СТ возрастёт до 100%. При суммарном числе баллов по субшкале реактивной тревожности опросника Спилберга–Ханина 34 и менее вероятность развития СТ составляет 8,3%, однако если по тесту на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова балл стрессоустойчивости будет составлять более 38 (чем выше балл, тем ниже стрессоустойчивость), то риск развития заболевания достигнет 66,7% (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую частоту встречаемости у пациентов с СТ нейротизма (60,5%) и интроверсии (65,8%). Единственная ранее опубликованная работа Т.Е. Christensen и соавт. показала схожие данные при сравнении больных с СТ ( $n=40$ ), пациентов с инфарктом миокарда ( $n=71$ ) и лиц КГ ( $n=62$ ). Уровень нейротизма оказался статистически значимо выше у пациентов с СТ, чем в КГ, но не было обнаружено значимого различия с больными, перенёвшими инфаркт миокарда [5]. Высокий уровень нейротизма характеризуется эмоциональной неустойчивостью, подверженностью психотравмам, вегетативными расстройствами и выражается в чрезвычайной нервозности, плохой адаптации к окружающей обстановке, постоянном беспокойстве, быстрой смене настроения и склонности к неадекватно сильным депрессивным реакциям [20]. Комбинация интроверсии и нейротизма предполагает у индивидуума тенденцию проявлять в поведении беспокойство, пессимизм и замкнутость. К тому же было показано, что нейротизм с высокой степенью точности предсказывал манифестацию депрессии как в течение ближайшего года, так и в последующем. Депрессивные пациенты характеризуются более высоким нейротизмом, чем здоровые индивидуумы [21].

Представляется логичным, что в нашей работе депрессивные расстройства встречались среди пациентов с СТ более чем в 70% случаев по результатам опросников Бека BDI, MADRS и го-



**Рис. 1. Интегральная модель прогноза развития синдрома такоцубо.**

*Примечание.* Узел первого порядка (основной) – набранный балл по субшкале «реактивная тревожность» опросника Спилберга–Ханина с диагностическим уровнем в 34 балла; узлы второго порядка – тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова с пороговым уровнем в 38 баллов и компонент жизнестойкости «контроль» с пороговым уровнем в 18 баллов. КГ – контрольная группа, СТ – синдром такоцубо.

**Fig. 1. Integral model for forecasting the development of ST.**

*Note.* Node of the first order (main) – score on the "reactive anxiety" subscale of the Spielberger–Khanin questionnaire with a diagnostic level of 34 points; nodes of the second order – is a test for self-assessment stress resistance of a person NV Kirsheva and NV Ryabchikov with a threshold level of 38 points and the "control" hardiness component with a threshold level of 18 points. КГ – control group, СТ – takotsubo syndrome.

спитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. По данным литературы, распространённость депрессии и тревожных расстройств при СТ колеблется в пределах от 21 до 60% [22]. Согласно сведениям С. Delmas и соавт., тревожно-депрессивные расстройства и хронический психологический стресс у пациентов с СТ встречаются чаще, чем у больных с острым коронарным синдромом [8]. Диагностика тревожных состояний в настоящем исследовании показала высокую степень распространённости у пациентов с СТ общей, реактивной и личностной тревоги. По всей видимости, повышенная частота встречаемости тревожных расстройств у людей, перенёвших СТ, связана не только с их реакцией на конкретную ситуацию, приведшую к данному заболеванию, но и с личностной тревожностью (97% больных имели среднюю или высокую личностную тревожность). Высокая распространённость тревожных расстройств у больных с СТ, по-видимому, не случайна, поскольку это заболевание в основном возникает у женщин пожилого возраста, для которых характерны подобные психические изменения личности [4]. Это также объясняет, почему в КГ средний балл личностной тревожности по шкале Спилберга–Ханина значимо не отличался от группы больных с СТ, так как КГ была сопоставима с основной группой по полу и возрасту и была представлена преимущественно женщинами пожилого возраста.

Важным представляется и впервые выявленный факт низкой стрессоустойчивости пациентов с СТ на фоне высокой восприимчивости к стрессу, психологической напряжённости при стрессе и плохой адаптации к нему.

Необходимо отметить, что анализ психологического состояния больных с СТ в ранее опубликованных работах осуществлялся, как правило, ретроспективно, в отдалённом периоде заболевания, на сравнительно небольших выборках и с применением других опросников. Тем не менее полученные другими авторами результаты подтверждают данные нашей работы. Так, L. Smeijers и соавт. сравнивали психологическое состояние пациентов с СТ ( $n=18$ , дебют заболевания  $23 \pm 18$  мес назад), больных с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса на фоне артериальной гипертензии ( $n=19$ ) и лиц КГ ( $n=19$ ) [22]. Выраженность депрессивных расстройств, уровень воспринима-

емого стресса оказались выше в группе больных с СТ, чем в КГ, но не отличались от группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью. При этом уровень общей тревожности между группами значимо не различался, что, вероятно, обусловлено малыми выборками групп [22]. D. Lazzeroni и соавт. сравнили между собой результаты психологических опросов 10 пациентов с СТ, перенёвших заболевания год назад, и 9 здоровых добровольцев. В группе больных с СТ были выявлены значительно более высокие баллы по шкале Спилберга–Ханина STAI (общая тревожность) по сравнению с КГ, а также наблюдалась тенденция к более выраженному уровню депрессии по шкале депрессии Бека BDI, но ввиду небольшого числа респондентов статистически значимого различия выявлено не было [23].

В нашей работе у пациентов с СТ впервые оценены показатель «жизнестойкость» и его компоненты. «Жизнестойкость» является ключевой личностной переменной, которая в стрессовой ситуации способствует снижению физического и психического напряжения и выступает важным фактором психологического благополучия личности [24]. В сравнении с группой здоровых лиц у больных с СТ наблюдаются более низкие значения общей жизнестойкости, а также таких её составляющих, как вовлечённость и контроль. Согласно данным литературы, сниженный общий показатель жизнестойкости говорит о неуверенности в возможности влиять на различные жизненные ситуации, которые в итоге оказывают травмирующее действие, так как несут за собой неизвестность, страх и беспокойство. Низкие значения по компоненту «контроль» свидетельствуют об ощущении у человека невозможности самостоятельно контролировать свою жизнь, что приводит к внутреннему напряжению и стрессовой уязвимости. В то же время низкий уровень вовлечённости говорит о том, что большинство пациентов с СТ в обычной жизни ощущают себя отвергнутыми, повседневная деятельность и жизнь в целом не вызывают у них ощущения радости и интереса к происходящему, что является, в свою очередь, предиктором развития депрессии, которую мы и наблюдаем у пациентов с СТ [25].

Как указано выше, оценка такого понятия, как «жизнестойкость», у больных с СТ ранее не выполнялась, однако если сопоставить наши данные с результатами исследований, в которых жизнестойкость оценивали у пациентов с инфарктом миокарда, оказывается, что у пациентов с инфарктом также снижены характеристики жизнестойкости в сравнении с КГ, но они выше по средним значениям, чем в нашей группе больных с СТ [18].

Обобщая всё вышесказанное, следует отметить, что для больных с СТ характерны интроверсия с высоким уровнем нейротизма, тревожно-депрессивные расстройства и низкая стрессоустойчивость на фоне высокой восприимчивости к стрессу и низкой общей жизнестойкости. Вероятно, такой психологический портрет личности предрасполагает к развитию СТ. Дело в том, что при тревожно-депрессивных расстройствах наблюдается нарушение обратного захвата нейронами норадренина из синаптической щели, что способствует длительной стимуляции симпатической нервной системы и при дополнительном избыточном выбросе катехоламинов в ответ на острый эмоциональный или физический стресс может привести к развитию сократительной дисфункции левого желудочка [5, 26–29]. Помимо этого известно, что депрессия и хронический психологический стресс связаны с такими компонентами патогенеза СТ, как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и дисбаланс вегетативной нервной системы [30–33].

Учитывая тесную связь психологических особенностей личности с риском развития СТ, в настоящем исследовании был выполнен многофакторный анализ, и построена интегральная модель

прогноза риска развития заболевания. Высокая прогностическая ценность оказалась у госпитальной шкалы тревоги и депрессии (тревога) HADS и шкалы депрессии Бека BDI (субшкала соматических расстройств), каждый дополнительный балл по которым увеличивает риск возникновения СТ в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Кроме того, риск развития СТ с высокой прогностической значимостью (96%) определяют субшкала реактивной тревожности опросника Спилберга–Ханина STAI, тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова и компонент жизнестойкости «контроль» (см. рис. 1).

### ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отсутствие возможности в полной мере совместно с психологом / психотерапевтом провести личное собеседование с каждым больным для большей объективности в оценке психологических особенностей пациентов. Вероятно, персональное интервью со специалистом позволило бы более точно определить степень выраженности тревожно-депрессивного расстройства, в отличие от самооценки при помощи стандартизированных опросников.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Весомый вклад тревожно-депрессивных расстройств в развитие СТ, а также таких особенностей личности, как интроверсия, нейротизм, повышенная восприимчивость к стрессу при низкой стрессоустойчивости и жизнестойкости предполагает необходимость своевременной диагностики психологических нарушений и их коррекции у людей подобного типа личности, что, возможно, позволит предупредить или снизить риск развития заболевания.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Ethics approval.** The study was approved by the Local Ethics Committee of the Mechnikov North-Western State Medical University (Protocol No. 8, dated 2020 Apr 11). All patients signed a voluntary informed consent to the study participate.

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

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

**Источник финансирования.** Исследование имело финансовую поддержку в форме гранта профессора Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

**Funding source.** The study was financially supported by a grant from Prof. E.E. Eichwald of Mechnikov North-Western State Medical University.

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

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

**Информация об авторах / Information about the authors**

✉ **Евдокимов Дмитрий Сергеевич** – аспирант каф. факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Адрес: 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; e-mail: kasabian244@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3107-1691; eLibrary SPIN: 5260-0063

**Феокистова Валерия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: lerissima@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4161-3535; eLibrary SPIN: 3714-9090

**Семёнова Алена Павловна** – аспирант каф. факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: semionova.al@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6386-1612; eLibrary SPIN: 5258-0350

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-084X; eLibrary SPIN: 3716-3375

✉ **Dmitrii S. Evdokimov** – graduate student, Mechnikov North-Western State Medical University. Address: 47 Piskarevsky Ave., 195067, St. Petersburg, Russia; e-mail: kasabian244@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3107-1691; eLibrary SPIN: 5260-0063

**Valeriya S. Feoktistova** – MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: lerissima@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4161-3535; eLibrary SPIN: 3714-9090

**Alena P. Semionova** – graduate student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: semionova.al@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6386-1612; eLibrary SPIN: 5258-0350

**Svetlana A. Boldueva** – MD, D. Sci. (Med.), Professor, head of the faculty therapy department, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-084X; eLibrary SPIN: 3716-3375

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ярмош И.В., Болдуева С.А., Караева Д.А., Евдокимов Д.С. Первичный синдром такоцубо у женщины в старческом возрасте: клинический случай // Неотложная кардиология. 2019. № 3–4. С. 46–50. doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2020.64.96.005
2. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 22. P. 2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Napp L.C., Bauersachs J. Takotsubo syndrome: between evidence, myths, and misunderstandings // *Herz*. 2020. Vol. 45, N 3. P. 252–266. doi: 10.1007/s00059-020-04906-2
4. Nayeri A., Rafta-Yuan E., Krishnan S., et al. Psychiatric Illness in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Review // *Psychosomatics*. 2018. Vol. 59, N 3. P. 220–226. doi: 10.1016/j.psym.2018.01.011
5. Christensen T.E., Bang L.E., Holmvang L., et al. Neuroticism, depression and anxiety in takotsubo cardiomyopathy // *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. N 16. P. 118. doi: 10.1186/s12872-016-0277-4
6. Princip M., Langraf-Meister R.E., Slavich G.M., et al. Psychosocial and clinical characteristics of a patient with Takotsubo syndrome and her healthy monozygotic twin: a case report // *Eur Heart J Case Rep*. 2022. Vol. 6, N 7. P. ytac255. doi: 10.1093/ehjcr/ytac255
7. Compare A., Bigi R., Orrego P.S., et al. Type D personality is associated with the development of stress cardiomyopathy following emotional triggers // *Ann Behav Med*. 2013. Vol. 45, N 3. P. 299–307. doi: 10.1007/s12160-013-9474-x
8. Delmas C., Lairez O., Mulin E., et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy – New Physiopathological Hypothesis // *Circ J*. 2013. Vol. 77, N 1. P. 175–180. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0759
9. Summers M.R., Lennon R.J., Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, N 7. P. 700–701. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.031
10. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N 10. P. 929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
11. Личностный опросник EPI (методика Г. Айзенка). Альманах психологических тестов. Москва, 1995. С. 217–224.
12. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. Москва: Смысл, 2006.
13. Киршев Н.В., Рябчиков Н.В. Тест на определение стрессоустойчивости личности. Психология личности. Москва, 1995.
14. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «шкала воспринимаемого стресса-10» // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика. 2016. № 2. С. 6–15. doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
15. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., и др. Популяционное исследование психического здоровья медработников России: факторы дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19 // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 1. С. 49–58.
16. Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., и др. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2010. № 1. С. 77–81.
17. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2021. № 2. С. 85–104.
18. Соловьева С.Л., Третьякова Н.С., Колесниченко М.Г., и др. Психологические ресурсы больных инфарктом миокарда // Профилактическая и клиническая медицина. 2010. № 3–4. С. 136–142.
19. Помилуйко А.А. Жизнестойкость и копинг-стратегии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2014. Т. 33, № 1. С. 25–34.
20. Лысенко О.И. Результаты обследования пациентов с сосудистыми оптическими и глаукомными нейропатиями при помощи опросника Х. Айзенка // Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2013. Т. 20, № 3. С. 29–30.
21. Гаранян Н.Г. Депрессия и личность: обзор зарубежных исследований. Часть II // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 3. С. 80–91.
22. Smeijers L., Szabó B.M., Kop W.J. Psychological distress and personality factors in takotsubo cardiomyopathy // *Neth Heart J*. 2016. Vol. 24, N 9. P. 530–537. doi: 10.1007/s12471-016-0861-3
23. Lazzeroni D., Ciraci C., Sommaruga M., et al. Perceived Anxiety, Coping, and Autonomic Function in Takotsubo Syndrome Long after the Acute Event // *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12, N 9. P. 1376. doi: 10.3390/life12091376
24. Горьковая И.А., Микляева А.В. Жизнестойкость и копинг-стратегии подростков с сенсорными и двигательными нарушениями // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2018. № 187. С. 85–95.
25. Лакомская А.В. Исследование взаимосвязей жизнестойкости и психологического благополучия больных зрелого возраста с кардиопатологией // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 26–29.
26. Kastaun S., Gerriets T., Tschernatsch M., et al. Psychosocial and psychoneuroendocrinal aspects of Takotsubo syndrome // *Nat Rev Cardiol*. 2016. Vol. 13, N 11. P. 688–694. doi: 10.1038/nrcardio.2016.108
27. Buchmann S.J., Lehmann D., Stevens C.E. Takotsubo Cardiomyopathy-Acute Cardiac Dysfunction Associated With Neurological and Psychiatric Disorders // *Front Neurol*. 2019/ N 10/ P. 917. doi: 10.3389/fneur.2019.00917

28. Sciagrà R., Parodi G., Del Pace S., et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. Vol. 37, N 4. P. 765–772. doi: 10.1007/s00259-009-1362-z
29. Klein C., Hiestand T., Ghadri J.R., et al. Takotsubo Syndrome – Predictable from brain imaging data // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 5434. doi: 10.1038/s41598-017-05592-7
30. Uzun S., Sagud M., Pivac N. Biomarkers of Depression Associated with Comorbid Somatic Diseases // *Psychiatr Danub*. 2021. Vol. 33, Suppl. 4. P. 463–470.
31. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 3S. С. 4993. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
32. Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease // *Curr Top Behav Neurosci*. 2017. N 31. P. 45–70. doi: 10.1007/7854\_2016\_28
33. Spieker L.E., Hürlimann D., Ruschitzka F., et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors // *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 24. P. 2817–2820. doi: 10.1161/01.cir.0000021598.15895.34

## REFERENCES

1. Yarmosh IV, Boldueva SA, Karaeva DA, Evdokimov DS. Primary takotsubo syndrome in the elderly woman: clinical case. *Emergency Cardiology*. 2019;3–4:46–50. (In Russ). doi: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2020.64.96.005
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Napp LC, Bauersachs J. Takotsubo syndrome: between evidence, myths, and misunderstandings. *Herz*. 2020;45(3):252–266. doi: 10.1007/s00059-020-04906-2
4. Nayeri A, Rafla-Yuan E, Krishnan S, et al. Psychiatric Illness in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Review. *Psychosomatics*. 2018;59(3):220–226. doi: 10.1016/j.psych.2018.01.011
5. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. Neuroticism, depression and anxiety in takotsubo cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:118. doi: 10.1186/s12872-016-0277-4
6. Princip M, Langraf-Meister RE, Slavich GM, et al. Psychosocial and clinical characteristics of a patient with Takotsubo syndrome and her healthy monozygotic twin: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(7):ytac255. doi: 10.1093/ehjcr/ytac255
7. Compare A, Bigi R, Orrego PS, et al. Type D personality is associated with the development of stress cardiomyopathy following emotional triggers. *Ann Behav Med*. 2013;45(3):299–307. doi: 10.1007/s12160-013-9474-x
8. Delmas C, Lairez O, Mulin E, et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy – New Physiopathological Hypothesis. *Circ J*. 2013;77(1):175–180. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0759
9. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):700–701. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.031
10. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929–938. doi: 10.1056/NEJMoal406761
11. Lichnostnyi oprosnik EPI (metodika G. Aizenka). Al'manakh psikhologicheskikh testov. Moscow; 1995. P. 217–224. (In Russ).
12. Leontiev DA, Rasskazova EI. Test zhiznesteikosti. Moscow: Smysl; 2006. (In Russ).
13. Kirshev NV, Ryabchikov NV. Test na opredelenie stressoustoichivosti lichnosti. Psikhologiya lichnosti. Moscow; 1995. (In Russ).
14. Ababkov VA, Baryshnikova K, Vorontsova-Venger OV, et al. Validization of the Russian-language version of the questionnaire «Scale of perceived stress-10». *Bulletin of St. Petersburg University. Series 16. Psychology, Education*. 2016;2:6–15. (In Russ). doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
15. Sorokin MYu, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. Population-based study of the mental health of medical workers in Russia: factors of distress associated with the COVID-19 pandemic. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):49–58. (In Russ).
16. Lusov VA, Volov NA, Lebedeva AYU, et al. Anxiety and depression diagnostic methods in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;1:77–81. (In Russ).
17. Shcherbatykh YuV. Methods for diagnosing anxiety and anxiety – a comparative assessment. *Bulletin of Pedagogy and Psychology of South Siberia*. 2021;2:85–104. (In Russ).
18. Solovieva SL, Tretyakova NS, Kolesnechenko MG, et al. Psychological resources of patients with myocardial infarction. *Preventive and Clinical Medicine*. 2010;3–4:136–142. (In Russ).
19. Pomilyuko AA. Vitality and coping strategies in patients with diseases of the cardiovascular system. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014;33(1):25–34. (In Russ).
20. Lysenko OI. Results of examination of patients with vascular optical and glaucoma neuropathy by means of Eysenck questionnaire. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2013;20(3):29–30. (In Russ).
21. Garanyan NG. Depression and personality: a review of foreign studies. *Part II. Social and clinical psychiatry*. 2009;19(3):80–91. (In Russ).
22. Smeijers L, Szabó BM, Kop WJ. Psychological distress and personality factors in takotsubo cardiomyopathy. *Neth Heart J*. 2016;24(9):530–537. doi: 10.1007/s12471-016-0861-3
23. Lazzeroni D, Ciraci C, Sommaruga M, et al. Perceived Anxiety, Coping, and Autonomic Function in Takotsubo Syndrome Long after the Acute Event. *Life (Basel)*. 2022;12(9):1376. doi: 10.3390/life12091376
24. Gorkovaya IA, Miklyaeva AV. Resilience and coping strategies of adolescents with sensory and motor impairments. *Izvestiya: Herzen University Journal of Humanities & Sciences*. 2018;187:85–95. (In Russ).
25. Lakomskaya AV. Study of the links between the hardiness and psychological well-being of mature-aged patients with the cardiovascular diseases. *Smolensk medical almanac*. 2015;3:26–29. (In Russ).
26. Kastaun S, Gerriets T, Tschernatsch M, et al. Psychosocial and psychoneuroendocrinal aspects of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(11):688–694. doi: 10.1038/nrcardio.2016.108
27. Buchmann SJ, Lehmann D, Stevens CE. Takotsubo Cardiomyopathy-Acute Cardiac Dysfunction Associated With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Neurol*. 2019;10:917. doi: 10.3389/fneur.2019.00917
28. Sciagrà R, Parodi G, Del Pace S, et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):765–772. doi: 10.1007/s00259-009-1362-z
29. Klein C, Hiestand T, Ghadri JR, et al. Takotsubo Syndrome – Predictable from brain imaging data. *Sci Rep*. 2017;7(1):5434. doi: 10.1038/s41598-017-05592-7
30. Uzun S, Sagud M, Pivac N. Biomarkers of Depression Associated with Comorbid Somatic Diseases. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 4):463–470.
31. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
32. Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:45–70. doi: 10.1007/7854\_2016\_28
33. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002;105(24):2817–2820. doi: 10.1161/01.cir.0000021598.15895.34

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.10.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023

# Сопоставимость диагностических возможностей отношения времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка (АТ/ЕТ) в определении тяжести аортального стеноза у пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана: ретроспективное сравнительное исследование

В.В. Базылев, Р.М. Бабуков✉, Ф.Л. Бартош, А.В. Лёвина, А.И. Микуляк

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Сравнить сопоставимость диагностических возможностей соотношения времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка (АТ/ЕТ) в определении тяжести аортального стеноза (АС) у пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана (АК).

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 187 пациентов с умеренным и тяжёлым АС, которые проходили диагностическое обследование в ФЦССХ (Пенза). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от строения (трёх- или двустворчатого) АК. Визуальную оценку строения АК проводили с помощью трансоракальной эхокардиографии, в неопределённых случаях применяли компьютерную томографию.

**Результаты.** Сравнительный анализ эхокардиографических характеристик групп пациентов с трёх- и двустворчатым строением АК не продемонстрировал статистически значимой разницы у пациентов как с тяжёлым, так и с умеренным стенозом АК ( $p \leq 0,05$ ). Анализ линейной регрессии у пациентов с трёхстворчатым АК показал статистически значимую корреляционную связь между показателями АТ/ЕТ и  $G_{max}$  ( $r=0,68, p=0,03$ ),  $G_{mean}$  ( $r=0,78, p=0,01$ ), EOA ( $r=0,7, p=0,03$ ) и DVI ( $r=0,72, p=0,02$ ). Аналогичная значимая корреляционная связь была обнаружена и у пациентов с двустворчатым строением АК между показателем АТ/ЕТ и  $G_{max}$  ( $r=0,67, p=0,02$ ),  $G_{mean}$  ( $r=0,8, p < 0,001$ ), EOA ( $r=0,72, p=0,04$ ) и DVI ( $r=0,75, p=0,01$ ). Кривая ROC-анализа продемонстрировала высокую предсказательную способность тяжёлого стеноза АК показателем АТ/ЕТ (при значении  $>0,35$ ) как у пациентов с трёх-, так и с двустворчатым строением АК: площади под кривой AUC=84 ( $p < 0,001$ ) и AUC=0,86 ( $p < 0,001$ ) соответственно. Чувствительность и специфичность показателя АТ/ЕТ  $>0,35$  в определении тяжёлого стеноза АК у пациентов с трёхстворчатым АК составили 84 и 75% соответственно, у пациентов с двустворчатым строением АК – 87 и 78% соответственно.

**Заключение.** Отношение АТ/ЕТ обладает сопоставимыми диагностическими возможностями в определении тяжёлого АС как у пациентом с трёх-, так и с двустворчатым строением АК. Пороговое значение АТ/ЕТ  $>0,35$  является высокочувствительным параметром для определения тяжёлого АС для обеих морфологий АК.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, двустворчатый аортальный клапан, трёхстворчатый аортальный клапан, соотношение АТ/ЕТ

**Для цитирования:** Базылев В.В., Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л., Лёвина А.В., Микуляк А.И. Сопоставимость диагностических возможностей отношения времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка (АТ/ЕТ) в определении тяжести аортального стеноза у пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана: ретроспективное сравнительное исследование. CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 4. С. 192–197. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108733>

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом для диагностики степени тяжести аортального стеноза (АС). По данным литературы, в 30–40% случаев эта оценка может быть затруднена из-за диссоциации ЭхоКГ-показателей [1–4], поэтому зачастую остаётся неопределённость в отношении фактической выраженности АС и направления пациента на хирургическую коррекцию порока аортального клапана

(АК). В нескольких недавних исследованиях показано, что в таких случаях отношение времени ускорения к общему времени выброса (АТ/ЕТ) может оказаться полезным параметром для определения степени АС [5–10]. Однако диагностические возможности показателя АТ/ЕТ в определении тяжести АС не были изучены у пациентов с двустворчатым строением АК. В этом исследовании мы решили проверить сопоставимость диагностических возможностей ЭхоКГ-параметра – отношения АТ/ЕТ – в определении сте-

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – аортальный клапан

АС – аортальный стеноз

ИМТ – индекс массы тела

иУО ЛЖ – индекс ударного объёма левого желудочка

КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка

КСО – конечно-систолический объём левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

УО ЛЖ – ударный объём левого желудочка

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

АТ/ЕТ – соотношение времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка

BSA – Body Surface Area (площадь поверхности тела)

DVI – доплеровский индекс скорости

EOA – площадь эффективного отверстия аортального клапана, вычисленная методом доплера

$G_{max}$  – максимальный трансортальный градиент давления

$G_{mean}$  – средний трансортальный градиент давления

# A comparison of the diagnostic capabilities of the ratio of acceleration time to total left ventricular ejection time (AT/ET) in determining the severity of aortic stenosis in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve: retrospective comparative study

Vladlen V. Bazylev, Ruslan M. Babukov✉, Fedor L. Bartosh, Alena V. Levina, Artur I. Mikulyak

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

## ABSTRACT

**Objective.** We aimed to compare the diagnostic capabilities of the ratio of acceleration time to total left ventricular ejection time (AT/ET) in determining the severity of aortic stenosis (AS) in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves (AV).

**Material and methods.** We retrospectively analyzed the data of 187 patients with moderate and severe AS who underwent diagnostic examination at the Penza Federal Center for Cardiovascular Surgery. The patients were divided into 2 groups based on whether their AV was tricuspid or bicuspid. Visual assessment of the AV structure was performed using transthoracic echocardiography (TTE). In indeterminate cases, computed tomography was used for the assessment.

**Results.** A comparative analysis of the echocardiographic characteristics of patients with tricuspid and bicuspid AV did not reveal a statistically significant difference between the patient groups ( $p \leq 0.05$ ). Linear regression analysis in patients with a tricuspid AV demonstrated a statistically significant correlation between AT/ET scores and peak gradient ( $G_{\max}$ ) ( $r=0.68$ ,  $p=0.03$ ), mean gradient ( $G_{\text{mean}}$ ) ( $r=0.78$ ,  $p=0.01$ ), effective orifice area (EOA) ( $r=0.7$ ,  $p=0.03$ ), and doppler velocity index (DVI) scores ( $r=0.72$ ,  $p=0.02$ ). In patients with a bicuspid AV, a similarly significant correlation was found between the AT/ET index and  $G_{\max}$  ( $r=0.67$ ,  $p=0.02$ ),  $G_{\text{mean}}$  ( $r=0.8$ ,  $p < 0.001$ ), EOA ( $r=0.72$ ,  $p=0.04$ ), and DVI ( $r=0.75$ ,  $p=0.01$ ). The receiver operating characteristic analysis demonstrated a high predictive ability of AT/ET for severe aortic valve stenosis (with a value  $>0.35$ ). The area under the curve in patients with tricuspid and bicuspid AV was 84 ( $p < 0.001$ ) and 86 ( $p < 0.001$ ), respectively. For determining severe AV stenosis in patients with a tricuspid AV, the sensitivity and specificity of AT/ET  $>0.35$  was 84% and 75%, respectively; and in patients with a bicuspid AV, it was 87% and 78%, respectively.

**Conclusion.** The AT/ET ratio has comparable diagnostic capabilities in determining severe AS in patients with tricuspid and bicuspid AV structures. The AT/ET  $>0.35$  is a highly sensitive parameter for defining severe AS for both morphologies of AV.

**Keywords:** aortic stenosis, bicuspid aortic valve, AT/ET ratio

**For citation:** Bazylev VV, Babukov RM, Bartosh FL, Levina AV, Mikulyak AI. A comparison of the diagnostic capabilities of the ratio of acceleration time to total left ventricular ejection time (AT/ET) in determining the severity of aortic stenosis in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve: retrospective comparative study. *Cardiosomatics*. 2022;10(4):192–197. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108733>

пени тяжести АС в зависимости от дву- или трёхстворчатого строения АК. Актуальность нашего исследования заключается в том, что ранее было доказано, что традиционные ЭхоКГ-показатели могут несколько различаться у пациентов со стенозом АК в зависимости от строения АК [11–13].

**Цель исследования** – сравнить сопоставимость диагностических возможностей параметра AT/ET в определении степени тяжести АС у пациентов с дву- и трёхстворчатым строением АК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное сравнительное исследование.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

#### Критерии включения

Изолированный стеноз АК с ЭхоКГ-характеристиками, соответствующими следующим критериям умеренного и тяжёлого стеноза:

- эффективная площадь отверстия АК (EOA)  $<1,5$  см<sup>2</sup>;
- максимальный трансортальный градиент ( $G_{\max}$ )  $>36$  мм рт.ст.;
- средний градиент на АК ( $G_{\text{mean}}$ )  $>20$  мм рт.ст.;
- значение доплеровского индекса скорости (DVI)  $\leq 0,30$ .

#### Критерии не включения:

- пациенты с индексированными показателями ударного объёма левого желудочка (ЛЖ)  $<35$  мл/м<sup>2</sup> и фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ)  $<50\%$ ;

- пациенты с сочетанной умеренной или тяжёлой регургитацией на митральном и трикуспидальном клапане, тяжёлым стенозом митрального клапана и постоянной формой фибрилляции предсердий.

### УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование проведено в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (ФЦССХ; Пенза) с 20.01.2022 по 05.04.2022 год.

### МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

#### Эхокардиография

Все пациенты проходили комплексную ЭхоКГ с синхронизацией ЭКГ с использованием ультразвуковых аппаратов («GE VIVID 7 PRO», «VIVID 9», iE33, Норвегия; «Best», Philips Medical Systems, Нидерланды). При каждом исследовании проводили регистрацию артериального давления и частоты сердечных сокращений. Оценку трансортальных характеристик осуществляли только при нормальных значениях артериального давления ( $\leq 140/70$  мм рт.ст) и частоты сердечных сокращений ( $\leq 80$  ударов/мин).

ЭхоКГ-измерения выполняли в соответствии с современными рекомендациями [14]. Конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объём (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, ударный объём ЛЖ (УО ЛЖ) вычисляли по методу Симпсона (BIPLANE). Оценка трансортальных показателей проводилась опытными ЭхоКГ-специалистами в режиме непрерывно-волнового доплера-

ра в 5-камерной проекции. Скорости и градиенты кровотока были рассчитаны по упрощённой формуле Бернулли:

$$G=4V^2$$

Диаметр выносящего тракта ЛЖ измеряли в парастернальной проекции по длинной оси в середине систолы на расстоянии не более, чем 10 мм от АК. УО ЛЖ был вычислен из интегралов линейной скорости, полученных в выносящем тракте ЛЖ на уровне 10 мм от АК с помощью импульсного доплера. Вычисление площади эффективного отверстия АК (ЕОА) производили по уравнению непрерывности:

$$EOA=SV/VTI,$$

где: SV – УО ЛЖ, VTI – интеграл линейной скорости на АК.

Временные систолические интервалы АТ и отношение АТ/ЕТ были получены в 5-камерной апикальной проекции непрерывно-волновым доплером. ЕТ измеряли как время от начала и до конца систолического кровотока, АТ – как временной интервал от начала систолического кровотока до максимальной его скорости; после рассчитывали отношение АТ/ЕТ (рис. 1).

### Мультиспиральная компьютерная томография

Для дифференциальной диагностики дву- или трёхстворчатого строения АК пациентам проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). МСКТ выполняли в том случае, если в результате ЭхоКГ не удавалось достоверно определить анатомию клапана. Исследование было выполнено у 114 (61%) пациентов. МСКТ-ангиографию выполняли на компьютерном томографе «Somatom Sensation» (Siemens, Германия), (рис. 2).

### АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – с трёхстворчатым строением АК с ЭхоКГ-признаками умеренного или тяжёлого АС; 2-я группа – с двустворчатым строением АК и ЭхоКГ-признаками умеренного или тяжёлого АС.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Заключение этического комитета авторами получено не было.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Базу данных составляли в виде электронных таблиц в программе Microsoft Office Excel (США). Обработку результатов производили в демо-версии программы SPSS Statistics (IBM, США). Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определяли при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . С помощью ROC-анализа (площади под кривой, AUC) была изучена прогностическая способность показателей АТ, АТ/ЕТ, ЕТ в определении тяжёлого АС и пороговых значений. Корреляцию между измерениями методом ЭхоКГ и путём катетеризации оценивали с помощью метода линейной регрессии с оценкой корреляции Пирсона ( $r$ ) и посредством дисперсионного компонентного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы данные 187 пациентов с ЭхоКГ-признаками умеренного и тяжёлого АС.

Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – 104 пациента [53 (51%) женщины], средний возраст  $64 \pm 7$  года, с трёхстворчатым строением АК с ЭхоКГ-признаками умеренного или тяжёлого АС;

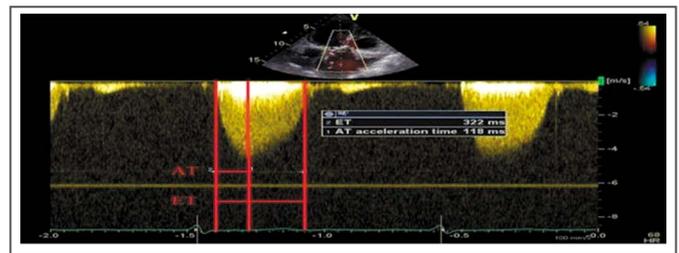


Рис. 1. Систолические временные интервалы АТ и АТ/ЕТ.

Fig. 1. Systolic time intervals AT and AT/ET.

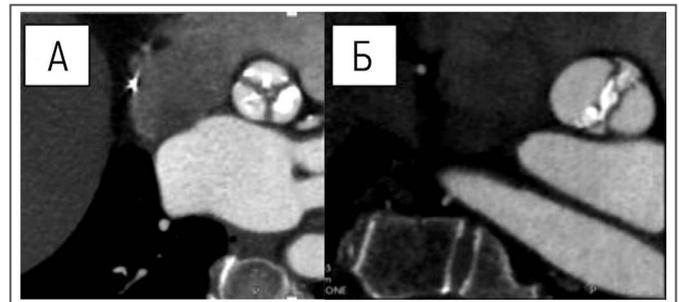


Рис. 2. Оценка строения аортального клапана с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. А – аортальный клапан с трёхстворчатым строением, Б – аортальный клапан с двустворчатым строением.

Fig. 2. Assessment of the structure of the aortic valve using multispiral computed tomography. A – aortic valve with a tricuspid structure, B – aortic valve with a bicuspid structure.

- 2-я группа – 87 человек [29 (33,3%) женщин], средний возраст  $55 \pm 8$  лет, с двустворчатым строением АК и ЭхоКГ-признаками умеренного или тяжёлого АС.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ ЭхоКГ-характеристик групп пациентов с трёх- и двустворчатым строением АК не выявил статистически значимой разницы как у пациентов с тяжёлым АС, так и у больных с умеренным стенозом АК, за исключением показателей максимального трансаортального градиента  $G_{max}$  (табл. 1, 2). Анализ линейной регрессии у пациентов с трёхстворчатым АК продемонстрировал статистически значимую корреляционную связь между показателями АТ/ЕТ и  $G_{max}$  ( $r=0,68$ ,  $p=0,03$ ),  $G_{mean}$  ( $r=0,78$ ,  $p=0,01$ ), ЕОА ( $r=0,7$ ,  $p=0,03$ ) и DVI ( $r=0,72$ ,  $p=0,02$ ). Аналогичная значимая корреляционная связь была обнаружена и у пациентов с двустворчатым строением АК между показателями АТ/ЕТ и  $G_{max}$  ( $r=0,67$ ,  $p=0,02$ ),  $G_{mean}$  ( $r=0,8$ ,  $p < 0,001$ ), ЕОА ( $r=0,72$ ,  $p=0,04$ ) и DVI ( $r=0,75$ ,  $p=0,01$ ). Кривая ROC-анализа продемонстрировала высокую предсказательную способность тяжёлого стеноза АК показателем АТ/ЕТ (при значении  $>0,35$ ) как у пациентов с трёх-, так и с двустворчатым строением АК: площади под кривой AUC=84 ( $p < 0,001$ ) и AUC=0,86 ( $p < 0,001$ ) соответственно. Чувствительность и специфичность показателя АТ/ЕТ  $>0,35$  в определении тяжёлого АС у пациентов с трёхстворчатым АК составили 84 и 75% соответственно, у пациентов с двустворчатым строением АК – 87 и 78% соответственно (рис. 3, 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Отношение АТ/ЕТ на сегодняшний день является новым ЭхоКГ-показателем, обладающим высокой диагностической способностью в оценке тяжёлого АС [5–10]. Обоснование использования показателя АТ/ЕТ в оценке тяжести стеноза АК заключается в том, что по мере кальцинирования и увеличения ригидности створок АК увеличивается временной интервал до их максималь-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана при тяжёлом аортальном стенозе**

Table 1. Comparative characteristics of patients with bi- and tricuspid aortic valve structure in severe aortic stenosis

Показатели	Трёхстворчатое строение АК (n=65)	Двустворчатое строение АК (n=47)	p
Возраст, лет	69±9	60±8	0,01
ИМТ	30±4,6	30,6±4,0	0,6
BSA, м <sup>2</sup>	1,9±0,2	1,9±0,18	0,3
КДО, мл	109±5	112±28	0,06
ФВ ЛЖ, %	64±8	62±7	0,1
иУО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	37±3	39±4	0,1
G <sub>max</sub> , мм рт.ст.	92±22	100±20	0,02
G <sub>mean</sub> , мм рт.ст.	48±20	50±22	0,5
ЕОА, см <sup>2</sup>	0,7±0,02	0,8±0,03	0,08
АТ/ЕТ	0,38±0,02	0,38±0,26	0,8
DVI	0,2±0,04	0,2±0,03	0,9

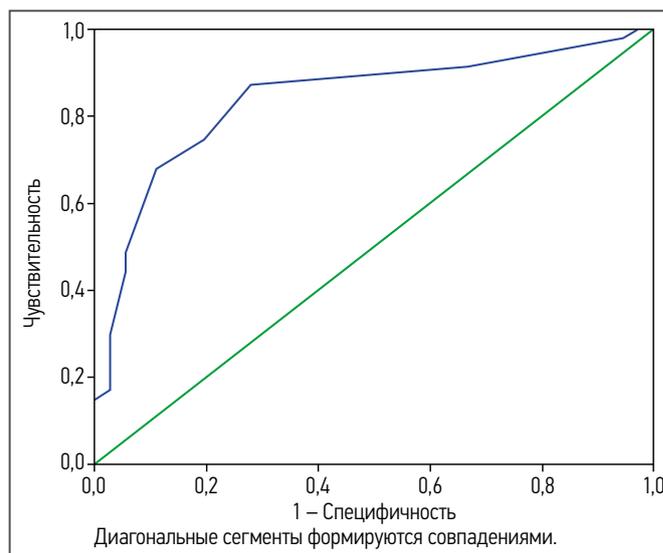
*Примечание (здесь и в табл. 2). BSA – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, иУО ЛЖ – индекс ударного объёма левого желудочка, G<sub>max</sub> – максимальный трансаортальный градиент, G<sub>mean</sub> – средний трансаортальный градиент давления, ЕОА – площадь эффективного отверстия аортального клапана, вычисленная методом доплера, АТ/ЕТ – соотношение времени ускорения к общему времени выброса левого желудочка, DVI – доплеровский индекс скорости.*

*Note (here and in Table 2). BSA – body surface area, ИМТ – body mass index, КДО – left ventricular end-diastolic volume, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, иУО ЛЖ – left ventricular stroke work index, G<sub>max</sub> – maximum transaortic gradient, G<sub>mean</sub> – mean transaortic pressure gradient, ЕОА – aortic valve effective orifice area by Doppler, АТ/ЕТ – the ratio of acceleration time to the total ejection time of the left ventricle, DVI – Doppler velocity index.*

**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с дву- и трёхстворчатым строением аортального клапана при умеренном аортальном стенозе**

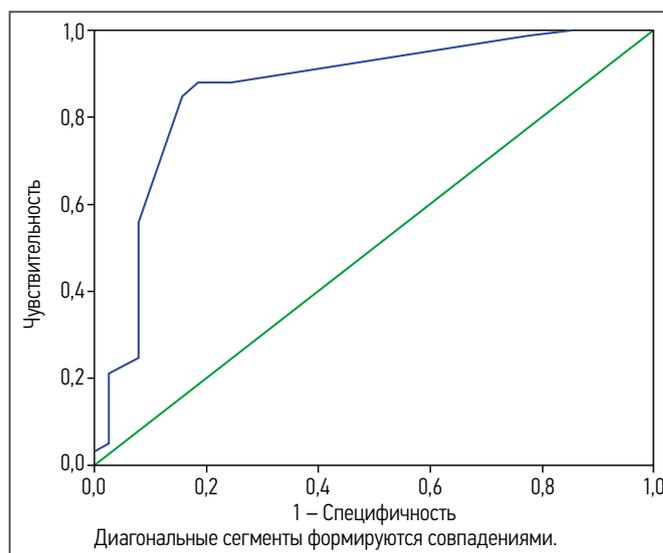
Table 2. Comparative characteristics of patients with bi- and tricuspid aortic valve structure with moderate aortic stenosis

Показатели	Трёхстворчатое строение АК (n=39)	Двустворчатое строение АК (n=36)	p
Возраст, лет	60±6	51±9	0,001
ИМТ	30±4,6	28,6±5,0	0,06
BSA, м <sup>2</sup>	1,9±0,2	1,9±0,2	0,9
КДО, мл	129±25	132±28	0,07
ФВ ЛЖ, %	67±8	65±7	0,1
иУО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	37±3	38±4	0,1
G <sub>max</sub> , мм рт.ст.	43±14	51±17	0,01
G <sub>mean</sub> , мм рт.ст.	25±5	27±6	0,1
ЕОА, см <sup>2</sup>	1,2±0,02	1,3±0,03	0,1
АТ/ЕТ	0,29±0,06	0,3±0,05	0,2
DVI	0,28±0,04	0,29±0,04	0,6



**Рис. 3. Кривая ROC-анализа прогнозирующей способности показателя АТ/ЕТ у пациентов с трёхстворчатым строением аортального клапана.**

Fig. 3. Receiver operating characteristic curve of the predictive ability of the AT/ET index in patients with tricuspid aortic valve structure.



**Рис. 4. Кривая ROC-анализа прогнозирующей способности показателя АТ/ЕТ у пациентов с двустворчатым строением аортального клапана.**

Fig. 4. Receiver operating characteristic curve of the predictive ability of the AT/ET index in patients with bicuspid aortic valve structure.

ного раскрытия, соответственно, с увеличением степени тяжести АС увеличивается отношение АТ/ЕТ. В ряде исследований сообщалось, что традиционные ЭхоКГ-показатели, применяемые для оценки тяжести АС могут отличаться в зависимости от дву- или трёхстворчатого строения АК из-за лежащей в основе аномальной геометрии клапана (эксцентрическое отверстие и особенности механики створок), что предрасполагает к высоким функциональным нагрузкам ЛЖ [11–13]. Таким образом, функциональная тяжесть может быть относительно выше при двустворчатом клапане, чем при дегенеративном трёхстворчатом клапане при той же анатомической площади эффективного отверстия АК. В настоящее время ограничена информация о возможности применения отношения АТ/ЕТ в оценке тяжести АС у пациентов с двустворчатым строением АК. В нашем исследовании при сравнении ЭхоКГ-характеристик групп с трёх- и двустворчатым строением АК не было установлено

статистически значимой разницы как у пациентов с тяжёлым, так и с умеренным стенозом АК ( $p > 0,05$ ; см. табл. 1, 2). Исключение составил показатель максимального трансортального градиента  $G_{\max}$ , где были отмечены более высокие значения в группе с двустворчатым строением, что было ожидаемо из-за эксцентрического потока, связанного с анатомическими особенностями. В обеих группах была выявлена одинаковая сильная корреляционная связь показателя АТ/ЕТ с классическими доплерографическими показателями ( $G_{\max}$ ,  $G_{\text{mean}}$ , EOA и DVI). ROC-анализ продемонстрировал сопоставимую высокую предсказательную способность тяжёлого АС при значении АТ/ЕТ  $> 0,35$  как у пациентов с трёх- так и с двустворчатым строением АК: площади под кривой AUC=84 ( $p < 0,001$ ) и AUC=0,86 ( $p < 0,001$ ) соответственно (см. рис. 3, 4). Наши данные подтверждает исследование J. McSweeney и соавт., в котором также было продемонстрировано, что значение АТ/ЕТ обладает высокой предсказательной способностью в определении степени тяжести АС для обеих морфологий АК. Пороговое значение, равное 0,35, при стенозе трёхстворчатого АК в этом исследовании имело чувствительность 88 и специфичность 90% а при стенозе двустворчатого АК – 90 и 90% соответственно [15].

Учитывая результаты нашего исследования, можно сказать, что показатель АТ/ЕТ не зависит от анатомического строения АК и имеет высокую чувствительность и специфичность в определении тяжёлого АС у пациентов обеих морфологий АК.

#### ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, не всем пациентам для определения морфологического строения АК выполняли компьютерную томографию, что могло отразиться на результатах исследования; во-вторых, исследование было ретроспективным, что также могло отразиться на полученных результатах исследования.

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Базылев Владлен Владленович** – д-р мед. наук, проф., гл. врач ФЦССХ, врач сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0001-6089-9722; eLibrary SPIN: 3153-8026

✉ **Бабук Рустан Медарисович** – врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФЦССХ. Адрес: Россия, 440071, Пенза, ул. Стасова, д. 6; тел.: +7 (937) 421-69-69; ORCID: 0000-0002-7338-9462; eLibrary SPIN: 2393-1170; e-mail: cardio-penza@yandex.ru, ruslan.babukov@mail.ru

**Бартош Фёдор Леонидович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой и функциональной диагностики ФЦССХ. ORCID: 0000-0001-5482-3211; eLibrary SPIN: 1107-7579

**Лёвина Алёна Витальевна** – врач ультразвуковой диагностики отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-3210-3974

**Микуляк Артур Иванович** – канд. мед. наук, зав. кардиохирургическим отд-нием № 1, врач сердечно-сосудистый хирург ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-9519-5036; eLibrary SPIN: 3303-2522

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отношение АТ/ЕТ обладает сопоставимыми диагностическими возможностями в определении тяжёлого АС как у пациентов с трёх-, так и с двустворчатым строением АК. Пороговое значение АТ/ЕТ  $> 0,35$  является высокочувствительным параметром для определения тяжёлого АС для обеих морфологий АК.

**Соответствие принципам этики.** Заключение этического комитета авторами получено не было.

**Ethics approval.** The ethical approval has not been obtained.

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

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

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

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

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

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

**Vladlen V. Bazylev** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Federal Center of Cardiovascular Surgery; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>; eLibrary SPIN: 3153-8026

✉ **Ruslan M. Babukov** – cardiologist, ultrasound diagnosis doctor, Federal Centre for Cardiovascular Surgery. Address: 6 Stasova Str., 440071, Penza, Russia; Phone: +7 (937) 421-69-69; ORCID: 0000-0002-7338-9462; eLibrary SPIN: 2393-1170; e-mail: cardio-penza@yandex.ru, ruslan.babukov@mail.ru

**Fedor L. Bartosh** – MD, Cand. Sci. (Med.), Federal Centre for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-5482-3211; eLibrary SPIN: 1107-7579

**Alena V. Levina** – ultrasound diagnosis doctor, Federal Centre for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-3210-3974

**Artur I. Mikulyak** – MD, Cand. Sci. (Med.), Federal Centre for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9519-5036; eLibrary SPIN: 3303-2522

#### ЛИТЕРАТУРА

- Barasch E., Fan D., Chukwu E.O., et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights // *J Heart Valve Dis.* 2008. Vol. 17, N 1. P. 81–88.
- Minners J., Allgeier M., Gohlke-Baerwolf C., et al. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function // *Heart.* 2010. Vol. 96, N 18. P. 1463–1468. doi: 10.1136/hrt.2009.181982
- Belkin R.N., Khalique O., Aronow W.S., et al. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction // *Echocardiography.* 2011. Vol. 28, N 4. P. 378–387. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01372.x
- Clavel M.A., Messika-Zeitoun D., Pibarot P., et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed

- tomographic study // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 62, N 24. P. 2329–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621
5. Zoghbi W.A., Chambers J.B., Dumesnil J.G., et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr*. 2009. Vol. 22, N 9. P. 975–1014. Quiz. 1082–1084. doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013
  6. Ben Zekry S., Saad R.M., Ozkan M., et al. Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011. Vol. 4, N 11. P. 1161–1170. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.08.012
  7. Gamaza-Chulián S., Camacho-Freire S., Toro-Cebada R., et al. Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity // *Echocardiography*. 2015. Vol. 32, N 12. P. 1754–1761. doi: 10.1111/echo.12978
  8. Kamimura D., Hans S., Suzuki T., et al. Delayed Time to Peak Velocity Is Useful for Detecting Severe Aortic Stenosis // *J Am Heart Assoc*. 2016. Vol. 5, N 10. P. e003907. doi: 10.1161/JAHA.116.003907
  9. Ringle Griguer A., Tribouilloy C., Truffier A., et al. Clinical Significance of Ejection Dynamics Parameters in Patients with Aortic Stenosis: An Outcome Study // *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. Vol. 31, N 5. P. 551.e2–560.e2. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.015
  10. Gamaza-Chulián S., Díaz-Retamino E., Camacho-Freire S., et al. Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters // *J Am Soc Echocardiogr*. 2017. Vol. 30, N 10. P. 947–955. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.001
  11. Базылев В.В., Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л., Горшкова А.В. Сравнение гемодинамических параметров трансаортального кровотока у пациентов с аортальным стенозом в зависимости от двустворчатого или трехстворчатого строения клапана // *Медицинская визуализация*. 2020. Т. 24, № 4. С. 74–80. doi: 10.24835/1607-0763-2020-4-74-80
  12. Huntley G.D., Thaden J.J., Alsidawi S., et al. Comparative study of bicuspid vs. tricuspid aortic valve stenosis // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 3–8. doi: 10.1093/ehjci/jex211
  13. Richards K.E., Deserranno D., Donal E., et al. Influence of structural geometry on the severity of bicuspid aortic stenosis // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004. Vol. 287, N 3. P. H1410–H1416. doi: 10.1152/ajpheart.00264.2003
  14. Baumgartner H. Chair, Hung J. Co-Chair, Bermejo J., et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 18, N 3. P. 254–275. doi: 10.1093/ehjci/jew335
  15. McSweeney J., Dobson L., Macnab A. Acceleration time and ratio of acceleration time and ejection time in bicuspid aortic stenosis; a valid clinical measure? // *Heart*. 2020. Vol. 106, Suppl. 2. P. A1–A118. doi: 10.1136/heartjnl-2020-BCS.8

## REFERENCES

1. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(1):81–88.
2. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96(18):1463–1468. doi: 10.1136/hrt.2009.181982
3. Belkin RN, Khalique O, Aronow WS, et al. Outcomes and survival with aortic valve replacement compared with medical therapy in patients with low-, moderate-, and severe-gradient severe aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2011;28(4):378–387. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01372.x
4. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621
5. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):975–1014;quiz 1082–1084. doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013
6. Ben Zekry S, Saad RM, Ozkan M, et al. Flow acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time for prosthetic aortic valve function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(11):1161–1170. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.08.012
7. Gamaza-Chulián S, Camacho-Freire S, Toro-Cebada R, et al. Ratio of Acceleration Time to Ejection Time for Assessing Aortic Stenosis Severity. *Echocardiography*. 2015;32(12):1754–1761. doi: 10.1111/echo.12978
8. Kamimura D, Hans S, Suzuki T, et al. Delayed Time to Peak Velocity Is Useful for Detecting Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e003907. doi: 10.1161/JAHA.116.003907
9. Ringle Griguer A, Tribouilloy C, Truffier A, et al. Clinical Significance of Ejection Dynamics Parameters in Patients with Aortic Stenosis: An Outcome Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(5):551–560.e2. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.015
10. Gamaza-Chulián S, Díaz-Retamino E, Camacho-Freire S, et al. Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(10):947–955. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.001
11. Bazylev VV, Babukov RM, Bartosh FL, Gorshkova AV. Comparison of the hemodynamic parameters of transaortic blood flow in patients with aortic stenosis depending on the bicuspid or tricuspid valve structure. *Medical Visualization*. 2020;24(4):74–80. (In Russ). doi: 10.24835/1607-0763-2020-4-74-80
12. Huntley GD, Thaden JJ, Alsidawi S, et al. Comparative study of bicuspid vs. tricuspid aortic valve stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(1):3–8. doi: 10.1093/ehjci/jex211
13. Richards KE, Deserranno D, Donal E, et al. Influence of structural geometry on the severity of bicuspid aortic stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(3):H1410–H1416. doi: 10.1152/ajpheart.00264.2003
14. Baumgartner H Chair, Hung J Co-Chair, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254–275. doi: 10.1093/ehjci/jew335
15. McSweeney J, Dobson L, Macnab A. Acceleration time and ratio of acceleration time and ejection time in bicuspid aortic stenosis; a valid clinical measure? *Heart*. 2020;106(Suppl 2):A1–A118. doi: 10.1136/heartjnl-2020-BCS.8

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023

# Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ

Е.М. Межонов<sup>1,2</sup>, З.М. Сафиуллина<sup>1</sup>, Ю.А. Вялкина<sup>1</sup>, С.В. Шалаев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ Тюменской обл. «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Согласно данным эпидемиологическим исследований, смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) остаётся достаточно высокой. Результаты клинических исследований, в которых оценивали влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа в отношении уменьшения числа сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов, открывают широкие возможности в терапии больных хронической СН, ранее лишённых эффективных методов медикаментозного лечения.

**Цель.** Проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые клинические исследования оценки эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа при добавлении к стандартной терапии в группе пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40%.

**Материал и методы.** Систематическое обзорное исследование научной литературы и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) на основании поиска источников литературы в базе данных PubMed (MEDLINE) за период с 01 января 2021 по 30 декабря 2022 года. Ключевые слова при поиске содержали MeSH-термины «heart failure preserved ejection fraction», или «HFpEF» и «empagliflozin», или «dapagliflozin», или «SGLT2». В работе не использовали фильтры по языку и типу исследования. Все виды статистического анализа проводили при помощи программы ReviewManager v. 5.4.

**Результаты.** При поиске на основе изначально избранной стратегии была отобрана 481 публикация; часть из них исключили из анализа в связи с несоответствием критериям включения, в итоге в работу нами включены 2 клинических исследования. Общее число пациентов в исследованиях составило 12 251 (6128 человек получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, 6123 – плацебо). У пациентов, получавших указанные препараты, на 20% реже регистрировали комбинированную конечную точку (отношение шансов, ОШ=0,80; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,72–0,87;  $p < 0,001$ ), что в первую очередь обусловлено снижением частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН на 26% (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,66–0,83;  $p < 0,001$ ). Отмечена некоторая тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,77–1,01;  $p=0,06$ ), в то время как влияния на частоту смерти от всех причин нами не отмечено (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,87–1,06;  $p=0,38$ ).

**Заключение.** Наша работа демонстрирует возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа в снижении частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН у пациентов с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин

**Для цитирования:** Межонов Е.М., Сафиуллина З.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и метаанализ. CardioSomatika. 2022. Т. 10, N 4. С. 198–205. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS121347>

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно эпидемиологическим данным, годовая смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет от 20 до 29%, а общая распространённость увеличивается с возрастом населения [1, 2]. Несмотря на то, что пациенты имеют сохранённую ФВ ЛЖ, СН в этой клинической группе также ассоциируется с ухудшением качества жизни, значительными функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, которые подобны таковым у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [1].

В прежних [3] и текущих рекомендациях [4, 5] отмечена эффективность ряда групп препаратов (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, β-блокаторов, антагонистов минералокортикоидов), которые улучшали исходы у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, но при этом до сих пор не была установлена явная польза от их применения среди пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ.

Многочисленные исследования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (или ингибиторов SGLT2 – глифлозинов), которые были разработаны для лечения сахарного диабета 2-го типа

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина  
 АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина  
 ДИ – доверительный интервал  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ОШ – отношение шансов  
 СД – сахарный диабет 2-го типа

СН – сердечная недостаточность  
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ФК – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA  
 NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
 NYHA – New York Heart Association  
 SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортёр 2-го типа

# Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

Evgeny M. Mezhonov<sup>1,2</sup>, Zemfira M. Safullina<sup>1</sup>, Yulia A. Vyalkina<sup>1</sup>, Sergey V. Shalaev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russia

## ABSTRACT

**Background.** Epidemiological studies show that mortality among patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction remains high. In recent clinical studies, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 are showing promise in reducing cardiovascular complications in patients with chronic heart failure who need effective drug treatment.

**Aim.** We aimed to analyze published randomized controlled clinical trials evaluating the effectiveness of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, added to standard therapy, in a group of patients with chronic heart failure and a left ventricular ejection fraction over 40%.

**Materials and methods.** A systematic review and meta-analysis of the scientific literature were performed according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. A literature search of the PubMed database for the period from January 2021 to December 2022 was performed. The search keywords included the following MeSH terms: “heart failure preserved ejection fraction” or “HFpEF” and “empagliflozin” or “dapagliflozin” or “SGLT2.” The search did not use filters for language or type of study. All statistical analyses were performed using the RevMan version 5.4 (Copenhagen, the Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

**Results.** The initial search retrieved 481 publications. After further screening and exclusions for non-compliance with the inclusion criteria, two clinical studies were included. There were 12 251 patients in total, 6128 received sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, 6123 received placebo. Patients treated with these drugs were 20% less likely to have a combined endpoint (odds ratio [OR] 0.80, 95% confidence interval [CI] 0.72–0.87;  $p < 0.001$ ). This was primarily due to a 26% decrease in the frequency of hospitalization for acute decompensation of heart failure (OR 0.74, 95% CI 0.66–0.83;  $p < 0.001$ ). There was a trend toward decreased mortality from cardiovascular causes (OR 0.88, 95% CI 0.77–1.01;  $p = 0.06$ ), while no effect was observed on all-cause mortality (OR 0.96, 95% CI 0.87–1.06;  $p = 0.38$ ).

**Conclusions.** The meta-analysis shows the potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors to reduce hospitalization for acute decompensation of heart failure in patients with a moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction.

**Keywords:** heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin

**For citation:** Mezhonov EM, Safullina ZM, Vyalkina YuA, Shalaev SV. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *CardioSomatics*. 2022;10(4):198–205.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS121347>

(СД), первоначально показали положительный эффект в отношении прогноза пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия или отсутствия СД (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) [6–8]. В дальнейшем положительные результаты использования глифлозинов в отношении уменьшения числа сердечно-сосудистых осложнений были зарегистрированы и среди больных СН с сохранённой ФВ ЛЖ как страдающих СД, так и без него. В исследовании EMPEROR-Preserved [9] была впервые продемонстрирована эффективность эмпаглифлозина в отношении снижения комбинированной первичной точки (риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН) у пациентов с умеренно сниженной (>40%) или сохранённой (≥50%) ФВ ЛЖ. В недавно завершившемся исследовании DELIVER [10] лечение дапаглифлозином приводило к статистически значимому снижению риска наступления первичного комбинированного исхода (ухудшение, определяемое как госпитализация или срочный визит по поводу СН, или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с плацебо. Поскольку в обоих исследованиях (и EMPEROR-Preserved [9], и DELIVER [10]) рассматривали пероральный ингибитор SGLT2 (эмпаглифлозин или дапаглифлозин) у пациентов с СН и ФВ ЛЖ >40% с аналогичными критериями включения и исключения, похожими комбинированными точками, представляется важным уточнить сходства и различия полученных результатов, оценить влияние на комбинированную конечную точку в зависимости от наличия или отсутствия СД и градации ФВ ЛЖ, а также оценить влияние на смерть от сердечно-сосудистых причин.

**Цель исследования** – проанализировать опубликованные рандомизированные контролируемые клинические исследования для оценки эффективности ингибиторов SGLT2 при добавлении их к стандартной терапии в группе пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40%.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематическое обзорное исследование и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11].

### ПРОТОКОЛ И РЕГИСТРАЦИЯ

Протокол исследования разрабатывали итеративно в процессе пилотного поиска, отбора и анализа источников литературы. Регистрацию и публикацию протокола не выполняли.

### ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ И ПОИСК

Проводили поиск существующей в базе данных PubMed (MEDLINE) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) литературы в период с 01 января 2021 по 30 декабря 2022 года. Ключевые слова поиска содержали MeSH-термины «heart failure preserved ejection fraction», или «HFpEF» и «empagliflozin», или «dapagliflozin», или «SGLT2». В работе не применяли фильтры по языку и типу исследования.

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

- *Другие критерии включения:* представление в результатах исследования частоты госпитализации по поводу СН, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от всех причин, а также возраст пациентов старше 18 лет.
- Обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в виде тезисов, *исключали* из анализа.
- В обнаруженных при применении ключевых поисковых слов статьях был осуществлён ручной поиск ссылок с целью обнаружения дополнительных исследований по указанной проблеме, которые могут представлять интерес.
- Двое авторов независимо друг от друга изучали заголовки и аннотации публикаций на предмет их соответствия критериям включения; в случае возникновения разногласий публикацию анализировал третий автор, и разногласия устраняли путём коллективного обсуждения.
- Включённые в работу исследования были подробно рассмотрены для установления клинико-демографических характеристик пациентов, частоты госпитализации по поводу СН, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от всех причин.

### СИНТЕЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для оценки систематической ошибки исследований использовали Кокрейновский инструмент оценки риска RoB2 [12]. Все виды статистического анализа выполнены при помощи пакета программ ReviewManager (RevMan) v. 5.4 (The Cochrane Collaboration, Великобритания). Статистическую гетерогенность исследований количественно оценивали критерием  $\chi^2$  и статистики  $I^2$ . Для дихотомизированных данных рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Модель случайных эффектов использовали в случае  $p < 0,10$  или  $I^2 > 50\%$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ОТБОР ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Общее число публикаций на основе изначально избранной стратегии поиска составило 481. После изучения названий и аннотаций к статьям из дальнейшего анализа были исключены 467 публикаций. Прочитав полнотекстовые версии остальных 14 исследований, мы удалили ещё 12 работ: 6 из них являлись дубликатами, ещё 6 – литературными обзорами и мнениями экспертов (рис. 1).

### ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

По итогам отбора в нашу работу были включены 2 имеющих на сегодняшний день клинических исследования – EMPEROR-Preserved [9] и DELIVER [10] – в которых изучали эмпаглифлозин (10 мг) и дапаглифлозин (10 мг) vs плацебо соответственно у пациентов с хронической СН II–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ  $>40\%$ . С целью верификации хронической СН в обоих исследованиях к критериям включения относилось повышение содержания N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида  $>300$  пг/мл для пациентов с синусовым ритмом и  $>600$  пг/мл – для больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий в исследовании DELIVER [10] и  $>900$  пг/мл вне зависимости от нарушения ритма сердца в исследовании EMPEROR-Preserved [9]. Кроме того, было необходимо объективное подтверждение структурных нарушений сердца, соответствующих диастолической дисфункции левого желудочка, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка или увеличение левого предсердия (протокол EMPEROR-Preserved [9] позволял

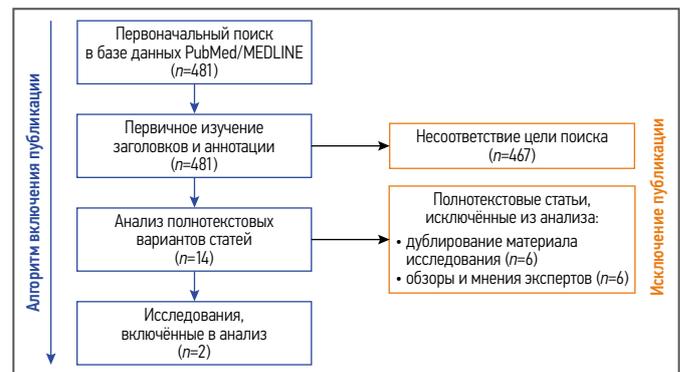


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций для анализа.

Fig. 1. Algorithm for selecting publications for analysis.

включать в исследование пациентов без этого критерия в случае документированной госпитализации по причине декомпенсации СН в течение предшествующих 12 мес). Медиана наблюдения составила 26,2 мес в исследовании EMPEROR-Preserved [9] и 27,6 мес – в исследовании DELIVER [10]. В качестве комбинированной первичной конечной точки в исследовании EMPEROR-Preserved [9] выступали случаи смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по причине декомпенсации СН; в исследовании DELIVER [10] к конечной точке дополнительно относили неотложные визиты с необходимостью внутривенной терапии по поводу СН.

Клиническая характеристика и патогенетическая терапия пациентов, включённых в исследование, представлены в табл. 1 и 2. По сравнению с участниками исследования EMPEROR-Preserved [9], пациенты, включённые в исследование DELIVER [10], имели несколько более низкую частоту СД (45% vs 49%), более высокую частоту III функционального класса СН (26% vs 18%), а также с большей вероятностью лечились ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) в начале исследования (5% vs 2%).

### КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСТОЧНИКОВ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Оценка систематической ошибки исследований произведена с использованием инструмента RoB2, по её итогам ни одно из исследований не было расценено как имеющее общий высокий риск систематической ошибки.

Всего в систематический обзор и метаанализ были включены 12 251 пациент (6128 человек получали ингибиторы SGLT2, ещё 6123 – плацебо).

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2, на 20% реже наступала комбинированная конечная точка (ОШ=0,80, 95% ДИ 0,72–0,87;  $p < 0,001$ ), что в первую очередь обусловлено снижением частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН на 26% (ОШ=0,74, 95% ДИ 0,66–0,83;  $p < 0,001$ ; рис. 2, А, В). Имелась некоторая тенденция к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых причин (ОШ=0,88, 95% ДИ 0,77–1,01;  $p=0,06$ ), в то время как влияния на частоту смерти от всех причин нами не отмечено (ОШ=0,96, 95% ДИ 0,87–1,06;  $p=0,38$ ; рис. 2, С, Д).

Объединённые эффекты лечения для соответствующей первичной конечной точки в каждом исследовании (время до первой госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин) для подгрупп в зависимости от наличия или отсутствия СД представлены на рис. 3. Эмпаглифлозин и дапаглифлозин демонстрировали положительное влияние вне зависимости от наличия или отсутствия СД (ОШ=0,81, 95% ДИ 0,71–0,92;  $p < 0,001$  и ОШ=0,78, 95% ДИ 0,68–0,90;  $p < 0,001$  соответственно).

Объединённые эффекты лечения для первичной конечной точки в зависимости от градации ФВ ЛЖ (от  $>40\%$  до  $<50\%$ , от

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в систематический обзор и метаанализ  
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the systematic review and meta-analysis

Показатель	EMPEROR-Preserved [9]		DELIVER [10]	
	Эмпаглифлозин	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо
Число участников, n	2997	2991	3131	3132
Возраст, лет	71,8±9,3	71,9±9,6	71,8±9,6	71,5±9,5
Женщины, n (%)	1338 (44,6)	1338 (44,7)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
ФК по NYHA, n (%)				
I	3 (0,1)	1 (<0,1)	0	0
II	2432 (81,1)	2451 (81,9)	2314 (73,9)	2399 (76,6)
III	552 (18,4)	531 (17,8)	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)	10 (0,3)	8 (0,3)
ФВ ЛЖ, %:	54,3±8,8	54,3±8,8	54,0±8,6	54,3±8,9
от >40 до <50, n (%)	995 (33,2)	988 (33,0)	1067 (34,1)	1049 (33,5)
от ≥50 до <60, n (%)	1028 (34,3)	1030 (34,4)	1133 (36,2)	1123 (35,9)
≥60, n (%)	974 (32,5)	973 (32,5)	931 (29,7)	960 (30,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,77±5,8	29,90±5,9	29,8±6,2	29,90±6,1
NT-проBNP, пг/мл, Me (Q1–Q3)	994 (501–1740)	946 (498–1725)	1408 (956–2256) 729 (472–1299)*	1387 (965,5–2180,5) 704 (567–1265)*
СКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	60,6±19,8	60,6±19,9	61±19	61±19
СКФ <60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1504 (50,2%)	1484 (49,6%)	1516 (48,4%)	1554 (49,6%)
СД, n (%)	1466 (48,9%)	1472 (49,2%)	1401 (44,7%)	1405 (44,9%)
Госпитализации по поводу ОДСН, n (%)	699 (23,3%)	670 (22,4%)	1270 (40,6%)	1269 (40,5%)

*Примечание.* \* – для пациентов с фибрилляцией / трепетанием предсердий и в отсутствие этих нарушений ритма соответственно. ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, NT-проBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.  
*Note.* \* – for patients with atrial fibrillation / flutter and in the absence of these arrhythmias, respectively. ФК – functional class NYHA – New York Heart Association, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, ИМТ – body mass index, NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, СКФ – glomerular filtration rate, СД – diabetes mellitus, ОДСН – acute decompensated heart failure.

Таблица 2. Патогенетическая терапия пациентов, включённых в систематический обзор и метаанализ  
Table 2. Pathogenetic therapy of patients included in the systematic review and meta-analysis

Группы препаратов	EMPEROR-Preserved [9]		DELIVER [10]	
	Эмпаглифлозин	Плацебо	Дапаглифлозин	Плацебо
иАПФ / АРА / АРНИ, n (%)	2428 (81,0)	2404 (80,4)	2442 (78,0)	2426 (77,4)
АРНИ, n (%)	65 (2,2)	69 (2,3)	165 (5,3)	136 (4,3)
β-адреноблокаторы, n (%)	2598 (86,7)	2569 (85,9)	2592 (82,8)	2585 (82,5)
АМКР, n (%)	1119 (37,3)	1125 (37,6)	1340 (42,8)	1327 (42,4)

*Примечание.* иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.  
*Note.* иАПФ – angiotensin-converting enzyme inhibitors, АРА – angiotensin receptor antagonists, АРНИ – angiotensin receptor and neprilysin inhibitors, АМКР – mineralocorticoid receptor antagonists.

≥50% до <60% и ≥60%) сохранялись во всех группах, снижая риск во всём указанном спектре ФВ ЛЖ:

- на 21% в подгруппе ФВ ЛЖ от >40% до <50% (ОШ=0,79, 95% ДИ 0,67–0,92;  $p=0,003$ );
- на 22% в подгруппе ФВ ЛЖ от ≥50% до <60% (ОШ=0,78, 95% ДИ 0,66–0,91;  $p=0,002$ );
- на 18% в подгруппе ФВ ЛЖ ≥60% (ОШ=0,82, 95% ДИ 0,69–0,98;  $p=0,03$ ; рис. 4).

Результаты тестов на гетерогенность указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности различий по выраженности эффекта терапии между исследованиями, в связи с чем была использована модель фиксированного эффекта. При оценке публикационного смещения на диаграммах funnel plot не обнаружено смещения публикации в сторону положительного или отрицательного влияния ингибиторов SGLT2 на частоту наступления конечных точек.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Наша работа является систематическим обзором и метаанализом 2 основных клинических исследований, оценивающих эффект ингибиторов SGLT2 у пациентов с хронической СН и ФВ ЛЖ >40% с наличием или отсутствием СД. Результаты, полученные в работе, подчёркивают согласованность данных этих 2 исследований о положительном влиянии эмпаглифлозина и дапаглифлозина на прогноз пациентов с хронической СН с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ.

Основными особенностями исследования DELIVER [10], которые отличают его от EMPEROR-Preserved [9], стали использование дапа-, а не эмпаглифлозина, и включение пациентов, у которых ФВ ЛЖ ранее составляла ≤40% и впоследствии на фоне лечения улучшилась более чем до 40% (то есть пациенты с СН и

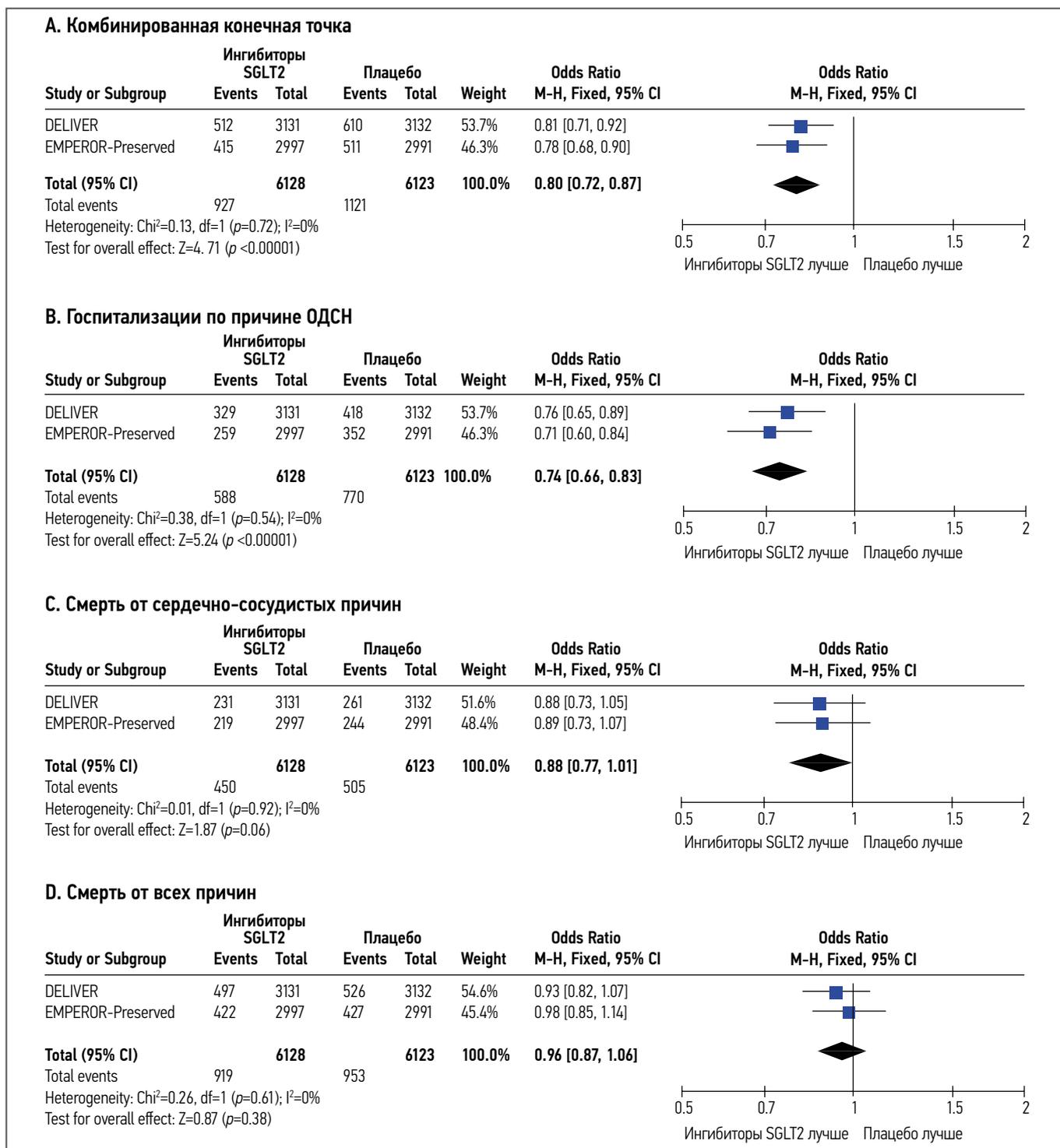


Рис. 2. Систематический обзор и метаанализ исследований EMPEROR-Preserved [9] и DELIVER [10].

Рисунок демонстрирует влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку (A), госпитализацию по причине ОДСН (B), смерть от сердечно-сосудистых причин (C), смерть от всех причин (D).

Примечание. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

Fig. 2. Systematic review and meta-analysis of the EMPEROR-Preserved [9] and DELIVER [10] studies.

The figure shows the effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint (A), hospitalization for acute decompensated heart failure (ADHF) (B), death from cardiovascular causes (C), death from all causes (D).

Note. ADHF – acute decompensated heart failure; blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% CI (confidence interval); black diamond shows the weighted mean OR (odds ratio).

улучшенной ФВ ЛЖ). Помимо подтверждения основных результатов исследования EMPEROR-Preserved [9], анализ подгрупп в исследовании DELIVER [10] показал новые результаты, свидетельствующие о пользе лечения ингибиторами SGLT2 пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 60\%$  и среди пациентов с ФВ ЛЖ, которая улучшилась

более чем до 40% (то есть у пациентов с улучшенной на фоне лечения ФВ ЛЖ). Недавно опубликованные обзоры и рекомендации подчёркивают тот факт, что пациенты с СН и улучшенной ФВ ЛЖ имеют худшие исходы, чем пациенты без СН в анамнезе, даже когда ФВ ЛЖ улучшилась до нормального диапазона [5, 13], что

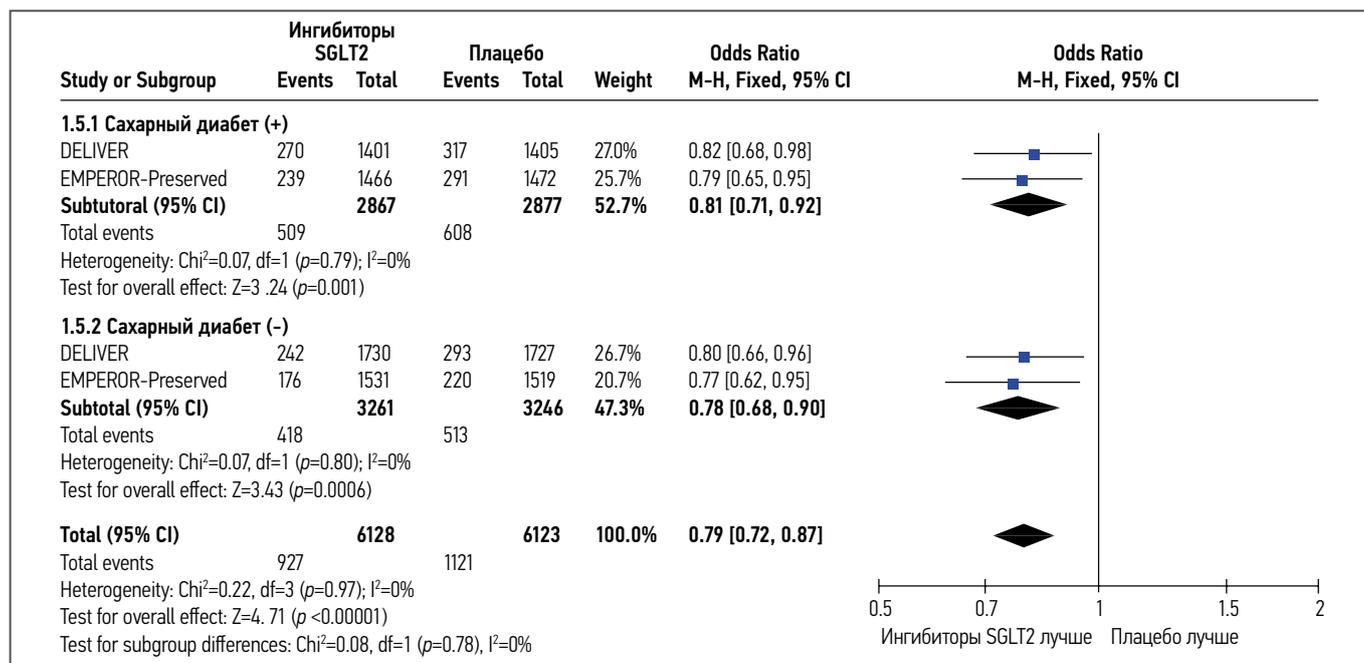


Рис. 3. Влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Примечание. Синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

Fig. 3. Effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint of the presence or absence of diabetes mellitus.

Note. Blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% ДИ (confidence interval); black diamond shows the weighted mean ОШ (odds ratio).

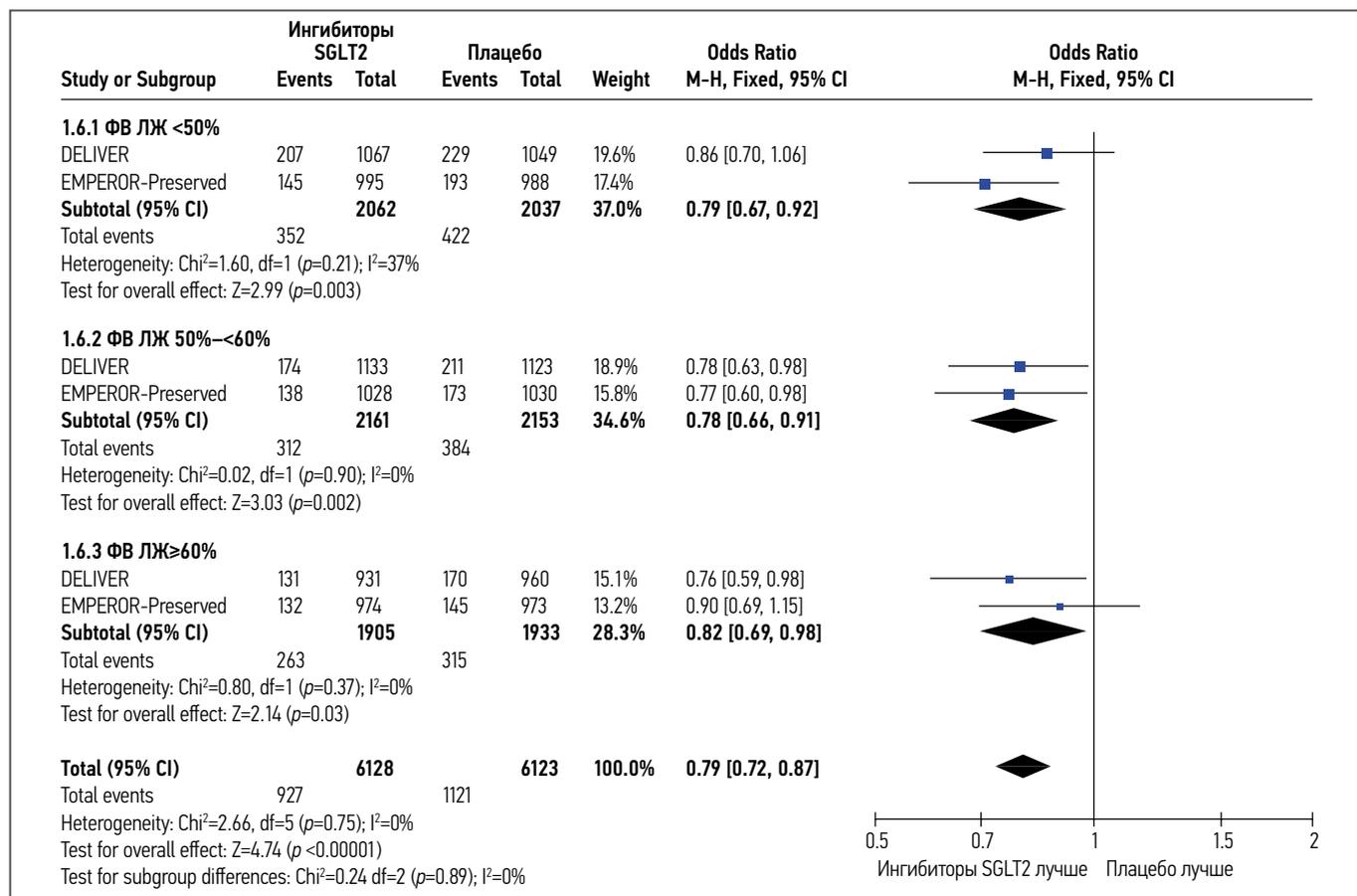


Рис. 4. Влияние ингибиторов SGLT2 на комбинированную конечную точку в зависимости от градации фракции выброса левого желудочка.

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; синие квадраты показывают взвешенный размер эффекта, их размер соответствует весу исследования; чёрные отрезки – 95% ДИ (CI); чёрный ромб отражает средневзвешенное значение ОШ (Odds Ratio).

Fig. 4. Effect of SGLT2 inhibitors on the composite endpoint as a function of LVEF gradation in left ventricular ejection fraction.

Note. ФВ ЛЖ - left ventricular ejection fraction; blue squares show the weighted effect size, where their size corresponds to the weight of the study; black bars show 95% ДИ (confidence interval); black diamond shows the weighted mean ОШ (odds ratio).

демонстрирует важную практическую дополнительную пользу добавления ингибитора SGLT2 в схему лечения.

В дополнительных анализах подгрупп, определённых заранее, исследование DELIVER расширило результаты EMPEROR-Preserved, продемонстрировав явную пользу ингибиторов SGLT2 среди пациентов с индексом массы тела  $\geq 30$  и среди лиц с более тяжёлыми симптомами СН (функциональный класс III или IV по NYHA).

Ещё один ингибитор SGLT2 сотаглифлозин также показал положительный клинический результат независимо от величины ФВ ЛЖ. Так, в исследовании SOLOIST-WHF [14] сотаглифлозин назначали сразу при поступлении пациентов с СД с декомпенсацией СН (подтверждённой повышением содержания натрийуретических пептидов) в стационар. Установлено, что при медиане длительности наблюдения в 9 мес частота наступления комбинированной конечной точки – госпитализации в связи с декомпенсацией СН и сердечно-сосудистой смертности – в группе сотаглифлозина оказалась статистически значимо ниже (ОШ=0,71, 95% ДИ 0,56–0,89). Эти данные дополняют предыдущие выводы исследования EMPULSE [15], которое продемонстрировало, что начало приёма эмпаглифлозина в стационаре у госпитализированных по поводу острой СН пациентов по сравнению с плацебо привело к значительному клиническому преимуществу в отношении частоты смерти от всех причин, эпизодов острой СН и времени до первого случая её наступления, улучшения качества жизни по результатам Канзасского опросника для больных кардиомиопатией; у пациентов с рано начатым лечением отмечали улучшение симптоматики независимо от величины ФВ ЛЖ. Данные исследования SOLOIST-WHF [14] также показали, что у пациентов с СД и недавним обострением СН терапия сотаглифлозином, начатая до или вскоре после выписки, привела к статистически значимому снижению смертей от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций и срочных посещений по поводу обострения СН.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 снижали риск наступления сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по поводу СН у широкого круга пациентов с СН, что подтверждает роль этих препаратов в качестве базовой терапии СН вне зависимости от величины ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия СД [13].

#### ОГРАНИЧЕНИЯ

К ограничениям исследования можно отнести следующие: нами не проводилась регистрация и публикация протокола, поиск был ограничен только базой данных PubMed (MEDLINE) и списками литературы отобранных статей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый нами систематический обзор и метаанализ демонстрирует возможности ингибиторов SGLT2 эмпа- и дапаглифлозина в снижении частоты госпитализации в связи с острой декомпенсацией СН у пациентов с умеренно сниженной и сохранённой ФВ ЛЖ, причём эти преимущества наблюдаются независимо от наличия или отсутствия у больного СД. Рандомизированные контролируемые испытания ингибиторов SGLT2 при всех стадиях СН (от острой до хронической), по всему спектру величин ФВ ЛЖ, у лиц с СД и хронической болезнью почек и без них последовательно показывали значительное снижение как суррогатных, так и клинических конечных точек. Учитывая безопасность и хорошую переносимость этих препаратов, при отсутствии противопоказаний ингибиторы SGLT2 следует рассматривать как необходимый компонент медикаментозной терапии для всех пациентов с СН.

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

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

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

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

**Вклад авторов.** Е.М. Межонов – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; З.М. Сафиуллина, Ю.А. Вялкина – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; С.В. Шалаев – обоснование исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Authors' contribution.** E.M. Mezhonov – concept and design development, analysis and interpretation of data, substantiation of the research, verification of critical intellectual content, final approval to submit the manuscript for publication; Z.M. Safullina and Yu.A. Vyalkina – concept and design development, analysis and interpretation of data, substantiation of the research, verification of critical intellectual content; S.V. Shalaev – substantiation of the research, verification of critical intellectual content, final approval to submit the manuscript for publication.

#### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Межонов Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, доц. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ, врач-кардиолог ГБУЗ ТО ОКБ № 1. Адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; тел.: +7 (3452) 29-43-08; e-mail: emmrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6086-4578; eLibrary SPIN: 2935-9617

**Сафиуллина Земфира Мидхатовна** – д-р мед. наук, профессор каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ. E-mail: safullina@tokb.ru; ORCID: 0000-0002-6485-1061; eLibrary SPIN: 9112-2130

**Вялкина Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГУ. E-mail: yulia31052008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6470-5606; eLibrary SPIN: 4237-5048

✉ **Evgeny M. Mezhonov**, MD, D. Sci. (Med.), associate professor, Tyumen State Medical University, cardiologist Regional Clinical Hospital No 1. Address: 54 Odesskay Str., 625023. Tyumen, Russia; Phone: +7 (3452) 29-43-08; e-mail: emmrus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6086-4578; eLibrary SPIN: 2935-9617

**Zemfira M. Safullina** – MD, D. Sci. (Med.), professor, Tyumen State Medical University. E-mail: safullina@tokb.ru; ORCID: 0000-0002-6485-1061; eLibrary SPIN: 9112-2130

**Yulia A. Vyalkina** – MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Tyumen State Medical University. E-mail: yulia31052008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6470-5606; eLibrary SPIN: 4237-5048

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шалаев Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, заведующий каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГМУ, начальник центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО ОКБ № 1. E-mail: Shalaev@tokb.ru; ORCID: 0000-0003-2724-4016; eLibrary SPIN: 5285-0082

**Sergey V. Shalaev** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Tyumen State Medical University, head of the center of the heart and blood vessels Regional Clinical Hospital No 1. E-mail: Shalaev@tokb.ru; ORCID: 0000-0003-2724-4016; eLibrary SPIN: 5285-0082

## ЛИТЕРАТУРА

- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nat Rev Cardiol.* 2017. Vol. 14, N 10. P. 591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2020. Vol. 141, N 9. P. e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J.* 2016. Vol. 37, N 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2022. Vol. 79, N 17. P. 1757–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Braunwald E. Glicofins in the management of cardiovascular disease // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 386, N 21. P. 2024–2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 381, N 21. P. 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, N 15. P. 1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 385, N 16. P. 1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387, N 12. P. 1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ.* 2021; N 372:P. 71. doi:10.1136/bmj.n71
- Higgins J.P.T., Altman D.G., Gotzsche P.C., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials // *BMJ.* 2011. N 343. P. d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- Wilcox J.E., Fang J.C., Margulies K.B., Mann D.L. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76, N 6. P. 719–734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075
- Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 2. P. 117–128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
- Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial // *Nat Med.* 2022. Vol. 28, N 3. P. 568–574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1

## REFERENCES

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591–602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1757–1780. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Braunwald E. Glicofins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2024–2034. doi: 10.1056/NEJMra2115011
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719–734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117–128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568–574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023

# Использование SFRP5 в качестве нового сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы

А.М. Алиева<sup>✉1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, К.В. Воронкова<sup>1</sup>, Л.М. Шнахова<sup>2</sup>, Л.М. Макеева<sup>1</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Исследования в области изучения новых биологических маркеров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии для пациентов кардиологического профиля. В современном мире применение биомаркеров с целью идентификации пациентов основательно заняло свое место в онкологии, однако применение маркеров в области кардиологии пока что пребывает в состоянии начального становления. Проведённые к настоящему времени исследования, посвящённые SFRP5, свидетельствуют о возможности его использования в качестве маркера сердечно-сосудистой патологии. Доклинические исследования подчёркивают важную позитивную роль этого белка во многих биологических процессах. Это и возможность снижения пролиферации и миграции сердечных фибробластов, и подавление сигнального пути Wnt5A/JNK, а, следовательно, уменьшение выраженности окислительного стресса и воспаления, нормализация продукции оксида азота и ряд других эффектов. В представленных клинических исследованиях в отношении SFRP5 встречаются противоречивые данные. Тем не менее этот белок может выступать маркером ряда метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Предварительные данные также позволяют рассматривать SFRP5 в качестве вероятной терапевтической мишени. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение SFRP5 и его роли при кардиоваскулярной патологии, что позволит открыть новые потенциальные диагностические и прогностические возможности этого биологического маркера.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, SFRP5

**Для цитирования:** Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Макеева Л.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Использование SFRP5 в качестве нового сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы. *CardioСоматика*. 2022. Т. 13, № 4. С. 206–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS139218>

## REVIEW

# SFRP5 as a new cardiovascular biological marker: a literature review

Amina M. Alieva<sup>✉1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Kira V. Voronkova<sup>1</sup>, Lidiya M. Shnakhova<sup>2</sup>, Lyudmila M. Makeeva<sup>1</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

Research into new biological markers may help early diagnosis and effective therapy for cardiology patients. The use of biomarkers to evaluate patients has made a major impact in oncology, but is still in its infancy in the cardiology field. Studies on secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) have revealed its potential use as a marker of cardiovascular pathology. Preclinical studies have highlighted the important role this protein plays in many biological processes. It reduces the proliferation and migration of cardiac fibroblasts and suppresses the Wnt5A/JNK signaling pathway thus reducing the severity of oxidative stress and inflammation. It normalizes nitric oxide production and has several other effects. However, recent clinical studies of SFRP5 have produced conflicting data. Nevertheless, this protein shows promise as a marker for several metabolic and cardiovascular diseases. Preliminary data also suggest SFRP5 may be a therapeutic target. Further study of SFRP5 and its role in cardiovascular pathology is necessary, and will create new diagnostic and prognostic possibilities for this biological marker.

**Keywords:** biological marker, cardiovascular disease, SFRP5

**For citation:** Alieva AM, Teplova NV, Baikova IE, Voronkova KV, Shnakhova LM, Makeeva LM, Kotikova IA, Nikitin IG. SFRP5 as a new cardiovascular biological marker: a literature review. *CardioSomatics*. 2022;13(4):206–212. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS139218>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МС – метаболический синдром

ОЗПА – окклюзионное заболевание периферических артерий

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации и Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая причина преждевременной смерти [1]. Важной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых биологических маркеров [2, 3]. Определение концентрации биомаркеров в крови – это доступный метод диагностики и мониторинга состояния больного [2, 3]. Благодаря оценке биомаркеров клиницисты имеют возможность диагностировать болезнь на ранней стадии её развития, ещё до возникновения тяжёлой симптоматики или значимых структурных изменений органов [2–5]. Весьма важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с ССЗ служит «биомониторинг» на фоне проводящегося лечения. Волнообразное течение сердечно-сосудистой патологии с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания обуславливает необходимость постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии [2–5]. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения позволяет существенно уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Кроме того, биомаркеры дают представление о весьма сложных патофизиологических процессах в человеческом организме и позволяют определить терапевтические мишени для патогенетического варианта лечения [2, 3].

**Цель работы** – произвести анализ данных литературы для обоснования роли SPRF5 (Secreted Frizzled Related Protein 5) как нового кардиоваскулярного маркера.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен анализ источников литературы, имеющих отношение к роли биологического маркера SFRP5 при кардиоваскулярной патологии. Мы провели оценку релевантных публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), РИНЦ, Google Scholar, Science Direct с 23.07.2010 г. до 27.01.2023 г. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «SFRP5», «biological markers», «cardiovascular diseases». Списки литературы из определённых статей [6–9] были также просмотрены с целью обнаружения дополнительных релевантных ссылок. Всего для анализа отобрано 49 из 55 статей. Из анализа исключены 6 статей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ SFRP5

SFRP5 был впервые обнаружен в 2010 году как белок, секретируемый адипоцитами [6, 7]. SFRP5 – 1 из 5 идентифицированных членов семейства SFRP, которое является самой большой группой ингибиторов Wnt (один из внутриклеточных сигнальных

путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей) [6, 7]. SFRP5 связывается и противодействует как Wnt5a, так и Wnt11 [8]. Обнаружено, что каноническая сигнализация Wnt отрицательно регулирует адипогенез [8]. При атеросклерозе и инсулинорезистентности Wnt5A принимает участие в воспалении, пролиферации и миграции клеток. При воспалении действиям Wnt5A противостоит SFRP5 [8, 9]. Противовоспалительная функция SFRP5 осуществляется путём нейтрализации c-Jun-N-концевых киназ (JNK) для подавления воспалительных цитокинов (рис. 1) [9]. В адипоцитах отсутствие SFRP5 приводило к усилению окисления за счёт повышенной митохондриальной активности, которая частично была опосредована PGC1 $\alpha$  (коактиватор-1- $\alpha$   $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) и транскрипционным фактором А митохондрий (TFAM). Wnt5a также увеличивал потребление кислорода и интенсивность экспрессии митохондриальных генов [10]. Несмотря на увеличенную экспрессию SFRP5 в жировых тканях, она, по-видимому, снижается после утяжеления метаболической дисфункции [9]. Нокаут SFRP5 приводил к выраженной инсулинорезистентности и развитию стеатоза печени [11]. SFRP5 подавляет пролиферацию  $\beta$ -клеток, но усиливает глюкозозависимую выработку инсулина [12]. Центральная передача сигналов SFRP5 активирует путь InsR (инсулиновый рецептор) – киназа Akt-P13k (фосфоинозитид-3-киназа) – KATP (АТФ – аденозинтрифосфат) – чувствительные калиевые каналы в гипоталамусе для снижения продукции глюкозы и триглицеридов печенью [13]. Повышение регуляции SFRP5 значительно уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток, тогда как сверхэкспрессия Wnt5a или нокадаун SFRP5 продемонстрировали противоположные эффекты [14, 15]. SFRP5 может ингибировать пролиферацию, миграцию и воспаление гладкомышечных клеток путём подавления сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -catenin ( $\beta$ -катенин) и p38 (митоген-активируемая протеинкиназа) [16]. SFRP5 противодействует воспалительным реакциям при ишемических и реперфузионных повреждениях сердца, вероятно, посредством механизма, включающего неканоническую передачу сигналов Wnt5a/JNK [17]. SFRP5 также уменьшает пролиферацию и миграцию сердечных фибробластов [18]. SFRP5 способствует пролиферации, миграции и ангиогенезу эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), индуцированных высоким уровнем глюкозы, и улучшает функцию миокарда при диабетической кардиомиопатии, что достигается путём ингибирования передачи сигналов Wnt5a/JNK [19]. Рекомбинантный белок SFRP5 оказывает защитное действие при индуцированной изопротеренолом сердечной недостаточности (CH). Механизм действия может быть связан с ингибированием сигнального пути Wnt5a/JNK и уменьшением выраженности окислительного стресса и воспаления [20]. Сверхэкспрессия SFRP5 уменьшает ишемическое повреждение, снижает риск разрыва сердца по-

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

CH – сердечная недостаточность

COAC – синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Akt-P13k – фосфоинозитид-3-киназа-KATP

AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности

HUVEC – эндотелиальные клетки пупочной вены человека

InsR – инсулиновый рецептор

JNK – Jun-N-концевые киназы

KATP – аденозинтрифосфат-чувствительные калиевые каналы

MACE – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

NO – оксид азота

p38 – митоген-активируемая протеинкиназа

PGC1 $\alpha$  – коактиватор-1- $\alpha$   $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом

SPRF5 – Secreted Frizzled Related Protein 5

TFAM – транскрипционный фактор А митохондрий

Tnl – тропонин I

Wnt – один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей

сле инфаркта миокарда и снижает прогрессирование СН за счёт уменьшения митохондриальной дисфункции и частично посредством нормализации активности AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) [21]. SFRP5 уменьшает воспаление и апоптоз клеток при липополисахарид-индуцированном повреждении, возможно, за счёт подавления активации Wnt5a/JNK [22]. SFRP5 восстанавливает индуцированное Wnt5a снижение продукции оксида азота (NO) с помощью эндотелиальной NO-синтазы. Индуцированные Wnt5a изменения фосфорилирования JNK, AKT и эндотелиальной NO-синтазы уменьшались при введении SFRP5 [23].

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЁННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ SFRP5 ПРИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

У лиц с атеросклерозом ожирение приводит к снижению уровня SFRP5 и повышению интенсивности экспрессии Wnt5a [24]. Перекрёстные исследования продемонстрировали, что более высокие уровни SFRP5 отрицательно связаны с вероятностью преддиабета и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [25, 26]. Рядом клинических исследований показана связь между более высокими уровнями SFRP5 и благоприятным липидным профилем [25–28]. Напротив, согласно данным Y. Lu и соавт., повышенные концентрации SFRP5 коррелируют с более высоким риском СД2 [29]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, изменяются ли уровни SFRP5 в зависимости от прогрессирования метаболической дисфункции.

Исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования продемонстрировали благотворное влияние SFRP5 на здоровье сосудов. У лиц с заболеванием периферических артерий концентрация Wnt5a в крови значительно повышена, а уровень SFRP5 значительно снижен [30]. Аналогичным образом уровни SFRP5 в сыворотке крови ниже у пациентов с хроническим заболеванием почек с сосудистой кальцификацией по сравнению с теми, у кого кальцификации нет [31]. Более низкий уровень SFRP5 был в значительной степени связан с повышенной жёсткостью артерий [32]. С другой стороны, обнаружена положительная корреляция между концентрациями SFRP5 и скоростью распространения пульсовой волны у пациентов с СД2. Эти данные говорят о возможном компенсаторном действии SFRP5 в условиях метаболической дисфункции [23].

Сведения о роли SFRP5 при ишемической болезни сердца (ИБС) противоречивы. Пациенты с ИБС имеют более высокие уровни Wnt5a и более низкое содержание SFRP5 в крови по сравнению с пациентами без ИБС вне зависимости от обычных факторов риска [24]. Данные по изучению уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SFRP5 и Wnt5a в эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ИБС подтвердили результаты предыдущего исследования [33]. Согласно результатам работы W. Fan и соавт., уровни Wnt5a в сыворотке крови были выше при ИБС, чем в группе здоровых добровольцев, в то время как концентрация SFRP5 в сыворотке крови оказалась ниже при ИБС, чем в группе здоровых людей. Также у пациентов с ИБС отмечены более высокие уровни мРНК Wnt5a и более низкие – SFRP5 в эпикардиальной жировой ткани по сравнению с лицами без ИБС [34]. Кроме того, повышенная концентрация Wnt5a независимо коррелирует с возникновением и степенью выраженности кальцификации коронарных артерий [24]. Однако, согласно результатам исследования H. Ji и соавт., высокая концентрация SFRP5 в сыворотке крови связана с возникновением основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пожилых людей [35]. Несмотря на противоречивые результаты ассоциаций SFRP5 с резистентно-

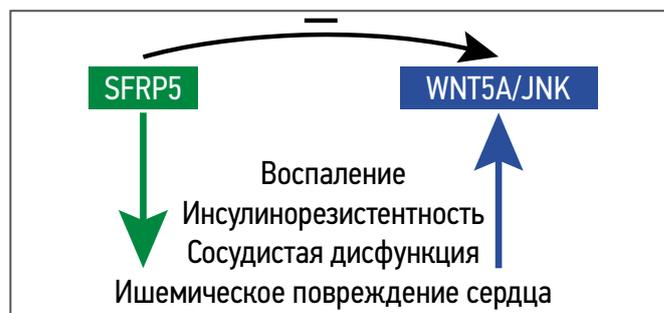


Рис. 1. Схематическое изображение кардиометаболических и сердечно-сосудистых эффектов SFRP5.

Fig. 1. Schematic representation of the cardiometabolic and cardiovascular effects of SFRP5.

стью к инсулину и ИБС, большинство современных исследований подтверждают полезную роль этого маркера в кардиометаболическом здоровье. Необходимы будущие исследования временных вариаций концентраций SFRP5 при этих патологиях.

В доступной нам литературе мы нашли всего 2 публикации, посвящённых изучению SFRP5 у пациентов с СН, и результаты их тоже противоречивы. Исследование Y. An и соавт. продемонстрировало значительно более высокие уровни SFRP5 у пациентов с хронической СН по сравнению со здоровыми добровольцами [36]. Напротив, согласно данным J. Wu и соавт., каждое удвоение уровня SFRP5 было связано со снижением риска неблагоприятных исходов на 21% при хронической СН [37].

Целью исследования Y. Vai и соавт. было изучение взаимосвязи между SFRP5 и компонентами метаболического синдрома (МС) у подростков (684 человека в возрасте 11–16 лет). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что низкий уровень SFRP5 оказался независимым фактором риска высокого уровня глюкозы в крови натощак (отношение шансов, ОШ=5,31, 95% доверительный интервал, ДИ, 1,85–15,22;  $p < 0,01$ ) и высокого общего холестерина (ОШ=1,73, 95% ДИ 1,01–2,96;  $p < 0,05$ ) [26].

Работа B. Wang и соавт. была направлена на исследование содержания лептина / адипонектина и SFRP5/Wnt5a в сыворотке крови и периартериальной жировой ткани у пациентов с окклюзионным заболеванием периферических артерий (ОЗПА; 75 пациентов с ОЗПА – группа 1, 39 здоровых добровольцев – группа 2). Уровни SFRP5 в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 ( $p < 0,001$ ), а концентрация Wnt5a оказалась выше у пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 ( $p < 0,001$ ). Уровень лептина в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов группы 1 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а уровень адипонектина – значительно ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 ( $p < 0,001$ ). Концентрации SFRP5 в сыворотке крови были связаны с Wnt5a ( $rs = -0,409$ ;  $p < 0,001$ ), адипонектином ( $rs = 0,244$ ;  $p = 0,035$ ) и соотношением лептин / адипонектин ( $rs = -0,244$ ;  $p = 0,037$ ). Содержание адипонектина и SFRP5 было снижено в периартериальной жировой ткани пациентов с ОЗПА по сравнению с лицами контрольной группы. Концентрации лептина и Wnt5a оказались повышены в периартериальной жировой ткани пациентов группы 1 по сравнению с лицами группы 2 [30].

Y. Du и соавт. изучали роль SFRP5 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМнST). В это перекрёстное исследование включили 85 человек с впервые возникшим передним ИМнST, которым своевременно провели первичное чрескожное коронарное вмешательство, и 35 пациентов без ИБС. Пациентов с ИМнST разделили на группы с низким и высоким уровнем SFRP5 в соответствии с медианными исходными концен-

трациями SFRP5 в сыворотке крови. Исходное содержание SFRP5 в сыворотке крови оказалось значительно выше у пациентов с ИМпST, чем у лиц без ИБС (23,3 нг/мл vs 19,8 нг/мл;  $p=0,008$ ), хотя со временем оно снижалось. Кроме того, исходные уровни SFRP5 в сыворотке крови обратно коррелировали с пиковыми концентрациями высокочувствительного тропонина I (TnI;  $r=-0,234$ ;  $p=0,025$ ) и пиковыми уровнями высокочувствительного С-реактивного белка ( $r=-0,262$ ;  $p=0,015$ ). Модель многомерной линейной регрессии показала, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) положительно коррелировала с содержанием SFRP5 в сыворотке крови в начале исследования ( $\beta=0,249$ , 95% ДИ 0,018–0,245;  $p=0,024$ ) и через 24 ч после поступления в стационар ( $\beta=0,220$ , 95% ДИ 0,003–0,264;  $p=0,045$ ). Спустя 3 мес значение ФВ ЛЖ у пациентов с высоким уровнем SFRP5 значительно улучшилось по сравнению с исходным показателем ( $60,8\pm 7,1\%$  vs  $56,1\pm 7,5\%$ ;  $p=0,001$ ). ФВ ЛЖ также была значительно выше у пациентов с высоким уровнем SFRP5, чем у пациентов с низким уровнем через 3 мес наблюдения ( $60,8\pm 7,1\%$  vs  $56,8\pm 8,9\%$ ;  $p=0,028$ ). Следовательно, исходные высокие концентрации SFRP5 в сыворотке крови были связаны со сниженным риском ухудшения ФВ ЛЖ через 3 мес независимо от пика hs-TnI и исходной сердечной функции (отношение рисков,  $OR=0,190$ , 95% ДИ 0,036–0,996;  $p=0,049$ ). Таким образом, высокие концентрации SFRP5 в сыворотке крови, измеренные во время острой фазы ИМпST, в значительной степени связаны с восстановлением миокарда на ранней стадии после первичного чрескожного коронарного вмешательства, что свидетельствует о том, что SFRP5 является потенциальной терапевтической мишенью при остром ИМпST [38].

S. Sun и соавт. определяли концентрации SFRP5 у нелеченных пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС; 76 человек с СОАС и 33 здоровых добровольца). Содержание SFRP5 было значительно ниже в группе с СОАС, чем в контрольной группе (группа с СОАС –  $28,44\pm 13,25$  нг/л, контрольная группа –  $34,16\pm 13,51$  нг/л;  $p=0,023$ ). Кроме того, SFRP5 отрицательно коррелировал с инсулинорезистентностью и положительно – с уровнем насыщения кислородом [39].

Ряд клинических исследований продемонстрировали, что снижение массы тела и некоторые лекарственные препараты повышают уровень SFRP5 у людей [40–42]. Согласно данным Н. Zhang и соавт., приём дапаглифлозина приводил к статистически значимому увеличению концентрации SFRP5 [40]. Также увеличение содержания SFRP5 зарегистрировано при введении лираглутида [41].

Х. Не и соавт. анализировали влияние метформина на концентрации SFRP5 (111 пациентов с СД2). Уровни SFRP5 в крови увеличились после 12-недельного лечения метформином ( $201,0\pm 34,8$  пг/мл vs  $213,1\pm 34,4$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), в то время как резистентность к инсулину уменьшилась (индекс инсулинорезистентности, HOMA-IR, оказался равен  $1,35\pm 0,55$  vs  $1,07\pm 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) [42].

Цель исследования Х. Тап и соавт. состояла в том, чтобы оценить связь SFRP5 с МС и изучить влияние изменения образа жизни на уровень этого маркера у детей (обследовали 111 детей с ожирением и 49 человек с нормальной массой тела; продолжительность исследования составила 6 мес). В итоге SFRP5 был значительно ниже у детей с ожирением, особенно у детей с МС, и отрицательно коррелировал с индексом массы тела, окружностью талии и инсулинорезистентностью. Независимо от других известных факторов риска SFRP5 оказался важным предиктором МС у детей. Изменение образа жизни привело к значительной потере массы тела и повышению содержания SFRP5. Кроме того, изменения индекса массы тела значительно коррелировали с повышением уровня SFRP5 [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира имеется арсенал современных технологий для идентификации новых лабораторных биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультимаркерной модели. Конечно же, для этого требуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Проведённые к настоящему времени исследования, посвящённые SFRP5, говорят в пользу перспектив использования его в качестве лабораторного маркера сердечно-сосудистой патологии. Экспериментальные исследования продемонстрировали важную позитивную роль этого белка во многих биологических процессах. Это и возможность подавления пролиферации и миграции сердечных фибробластов, и угнетение сигнального пути Wnt5A/JNK, а, следовательно, уменьшение выраженности окислительного стресса и воспаления, нормализация продукции NO и ряд других эффектов. Что касается клинических исследований в отношении SFRP5, к настоящему времени имеются противоречивые данные. Тем не менее очевидно, что этот белок может выступать маркером ряда метаболических и ССЗ, таких как СД, метаболический синдром, ИБС (в частности инфаркт миокарда), атеросклероз. Предварительные данные также позволяют рассматривать SFRP5 в качестве вероятной терапевтической мишени, в том числе при остром ИМпST. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования данного маркера в роли дополнительного лабораторного инструмента диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

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

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Вклад авторов.** А.М. Алиева – создание идеи рукописи, поиск литературных источников, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы; Н.В. Теплова – редактирование текста рукописи; И.Е. Байкова – редактирование текста рукописи; К.В. Воронкова – научное консультирование; Л.М. Шнахова, Л.М. Макеева, И.А. Котикова – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; И.Г. Никитин – научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author's contribution.** A.M. Alieva – creation of the idea of the manuscript, search for literary sources, writing the article, checking critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work; N.V. Teplova – editing the text of the manuscript; I.E. Baikova – editing the text of the manuscript; K.V. Voronkova – scientific consulting; L.M. Shnakhova, L.M. Makeeva, I.A. Kotikova – collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript; I.G. Nikitin – scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Информация об авторах / Information about the authors**

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц., каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427

**Теплова Наталья Вадимовна** – д-р мед. наук, проф., кафедра клинической фармакологии, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680; eLibrary SPIN: 9056-1948

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц., каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный факультет, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884

**Воронкова Кира Владимировна** – д-р мед. наук, проф., каф. неврологии, фак-т дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 1636-7627

**Шнахова Лидия Мухамедовна** – врач-консультант, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987; eLibrary SPIN: 5549-5823

**Макеева Людмила Михайловна** – ассистент, каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Котикова Ирина Александровна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова, лечебный фак-т, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990

✉ **Amina M. Alieva** – MD, Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427

**Natalia V. Teplova** – MD, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: teplova.nv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7181-4680; eLibrary SPIN: 9056-1948

**Irina E. Baykova** – MD, Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884

**Kira V. Voronkova** – MD, D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 1636-7627

**Lidiya M. Shnakhova** – doctor consultant, Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-3000-0987; eLibrary SPIN: 5549-5823

**Lyudmila M. Makeeva** – Department Assist., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Irina A. Kotikova** – 6th year student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300

**Igor G. Nikitin** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990

**ЛИТЕРАТУРА**

- Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. Vol. 3, N 1. P. 9–10. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw030
- Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 5. С. 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копейтина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 3. С. 203–209. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы) // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 10. С. 756–759. doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
- Chu D., Nguyen T. Frizzled receptors and SFRP5 in lipid metabolism: Current findings and potential applications // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2023. N 194. P. 377–393. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.06.025
- Yadav S., Hussain S., Dwivedi P., et al. Assessment of serum Sfrp5/Wnt-5a level and its utility in the risk stratification of treatment naive patients with metabolic syndrome // *J Immunoassay Immunochem*. 2023. Vol. 44, N 1. P. 1–12. doi: 10.1080/15321819.2022.2104125
- Ren Y., Zhao H., Yin C., et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 13. P. 873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699
- Jung H., Jung C. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 24. P. 13529. doi: 10.3390/ijms222413529
- Mori H., Prestwich T., Reid M., et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition // *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, N 7. P. 2405–2416. doi: 10.1172/JCI63604
- Ouchi N., Higuchi A., Ohashi K., et al. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity // *Science*. 2010. Vol. 329, N 5990. P. 454–457. doi: 10.1126/science.1188280
- Carstensen-Kirberg M., Rohrig K., Niersmann C., et al. Sfrp5 increases glucose-stimulated insulin secretion in the rat pancreatic beta cell line INS-1E // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 3. P. e0213650. doi: 10.1371/journal.pone.0213650
- Li Y., Tian M., Yang M., et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion // *Metabolism*. 2020. N 103. P. 154029. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154029
- Wang X., Peng Q., Jiang F., et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against oxidative stress-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via downregulation of Bax // *J Biochem Mol Toxicol*. 2017. Vol. 31, N 12. P. e21978. doi: 10.1002/jbt.21978
- Liu W., Ji Y., Chu H., et al. SFRP5 mediates downregulation of the wnt5a/caveolin-1/JNK signaling pathway // *J Endocrinol*. 2020. Vol. 247, N 3. P. 263–272. doi: 10.1530/JOE-20-0328
- Teliwubai J., Ji H., Lu Y., et al. SFRP5 serves a beneficial role in arterial aging by inhibiting the proliferation, migration and inflammation of smooth muscle cells // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 18, N 5. P. 4682–4690. doi: 10.3892/mmr.2018.9467
- Nakamura K., Sano S., Fuster J., et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury // *J Biol Chem*. 2016. Vol. 291, N 6. P. 2566–2575. doi: 10.1074/jbc.M115.693937
- Bie Z.-D., Sun L.-Y., Geng C.-L., et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts // *Cell Biol Int*. 2016. Vol. 40, N 11. P. 1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
- Ding N., Zheng C. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates

- myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N 5. P. 11656–11667. doi: 10.1080/21655979.2022.2070964
20. Hong P., Wang L., Wang H., et al. Effect of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Mice with Heart Failure // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022. N 2022. P. 1606212. doi: 10.1155/2022/1606212
  21. Huang X., Yan Y., Zheng W., et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Protects Against Cardiac Rupture and Improves Cardiac Function Through Inhibiting Mitochondrial Dysfunction // *Front Cardiovasc Med*. 2021. N 8. P. 682409. doi: 10.3389/fcvm.2021.682409
  22. Sun M., Wang W., Min L., et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway // *J Orthop Surg Res*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 129. doi: 10.1186/s13018-021-02260-5
  23. Cho Y., Kang Y., Lee S., et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance with Arterial Stiffness in Human Subjects // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018. Vol. 38, N 6. P. 1358–1367. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310649
  24. Akoumianakis I., Sanna F., Margaritis M., et al. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of NADPH oxidases // *Sci Transl Med*. 2019. Vol. 11, N 510. P. eaav5055. doi: 10.1126/scitranslmed.aav5055
  25. Carstensen-Kirberg M., Kannenberg J.M., Huth C., et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, N 1. P. 109. doi: 10.1186/s12933-017-0591-x
  26. Bai Y., Du Q., Jiang R., et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 is Associated with Glucose and Lipid Metabolism Related Metabolic Syndrome Components Among Adolescents in Northeastern China // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. N 14. P. 2735–2742. doi: 10.2147/DMSO.S301090
  27. Almario R.U., Karakas S.E. Roles of Circulating WNT-Signaling Proteins and WNT-Inhibitors in Human Adiposity, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Inflammation // *Horm Metab Res*. 2015. Vol. 47, N 2. P. 152–157. doi: 10.1055/s-0034-1384521
  28. Xu Q., Wang H., Li Y., et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults // *Diabetes Metab Res Rev*. 2017. Vol. 33, N 6. P. e2896. doi: 10.1002/dmrr.2896
  29. Lu Y.-C., Wang C.-P., Hsu C.-C., et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev*. 2013. Vol. 29, N 7. P. 551–556. doi: 10.1002/dmrr.2426
  30. Wang B., Pan Y., Yang G., et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarterial adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease // *Clin Biochem*. 2021. N 87. P. 46–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.002
  31. Oh Y.J., Kim H., Kim A.J., et al. Reduction of Secreted Frizzled-Related Protein 5 Drives Vascular Calcification through Wnt3a-Mediated Rho/ROCK/JNK Signaling in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 10. P. 3539. doi: 10.3390/ijms21103539
  32. Teliewubai J., Bai B., Zhou Y., et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: The Northern Shanghai Study // *Clin Interv Aging*. 2018. N 13. P. 389–395. doi: 10.2147/CIA.S155514
  33. Tong S., Du Y., Ji Q., et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease // *Life Sci*. 2020. N 245. P. 117338. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117338
  34. Fan W., Si Y., Xing E., et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease // *Cytokine*. 2023. N 162. P. 156119. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156119
  35. Ji H., Li H., Zhuang J., et al. High serum level of secreted frizzled-related protein 5 (sfrp5) is associated with future cardiovascular events // *Cardiovasc Ther*. 2017. Vol. 2, N 1. P. e115.
  36. An Y., Wang Q., Wang H., et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure // *Am J Transl Res*. 2021. Vol. 13, N 6. P. 6305–6311.
  37. Wu J., Zheng H., Liu X., et al. Prognostic Value of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Heart Failure Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus // *Circ Heart Fail*. 2020. Vol. 13, N 9. P. e007054. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007054
  38. Du Y., Zhao Y., Zhu Y., et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention // *J Atheroscler Thromb*. 2019. Vol. 26, N 10. P. 868–878. doi: 10.5551/jat.47019
  39. Sun S., Zhai H., Zhu M., et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea // *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019. Vol. 85, N 6. P. 739–745. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.07.002
  40. Zhang H., Liu Z. Effects of Dapagliflozin in Combination with Metoprolol Sustained-Release Tablets on Prognosis and Cardiac Function in Patients with Acute Myocardial Infarction after PCI // *Comput Math Methods Med*. 2022. N 2022. P. 5734876. doi: 10.1155/2022/5734876
  41. Hu W., Li L., Yang M., et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. Vol. 98, N 1. P. 290–298. doi: 10.1210/jc.2012-2466
  42. He X., Ma H. Correlation Between Circulating Levels of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and Type 2 Diabetic Patients and Subjects with Impaired-Glucose Regulation // *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020. N 13. P. 1243–1250. doi: 10.2147/DMSO.S242657
  43. Tan X., Wang X., Chu H., et al. SFRP5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014. Vol. 81, N 3. P. 363–369. doi: 10.1111/cen.12361

## REFERENCES

1. Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):9–10. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw030
2. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiia*. 2021;61(5):4–16. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
3. Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):203–209. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
5. Alieva AM, Pinchuk TV, Voronkova KV, et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756–759. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2021.10.201113
6. Chu D, Nguyen T. Frizzled receptors and SFRP5 in lipid metabolism: Current findings and potential applications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2023; 194:377–393. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.06.025
7. Yadav S, Hussain S, Dwivedi P, et al. Assessment of serum Sfrp5/Wnt-5a level and its utility in the risk stratification of treatment naive patients with metabolic syndrome. *J Immunoassay Immunochem*. 2023;44(1):1–12. doi: 10.1080/15321819.2022.2104125
8. Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699
9. Jung H, Jung C. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13529. doi: 10.3390/ijms222413529
10. Mori H, Prestwich T, Reid M, et al. Secreted frizzled-related protein 5 suppresses adipocyte mitochondrial metabolism through WNT inhibition. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2405–2416. doi: 10.1172/JCI63604

11. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic Dysfunction in Obesity. *Science*. 2010;329(5990):454–457. doi: 10.1126/science.1188280
12. Carstensen-Kirberg M, Rohrig K, Niersmann C, et al. Sfrp5 increases glucose-stimulated insulin secretion in the rat pancreatic beta cell line INS-1E. *PLoS One*. 2019;14(3): e0213650. doi: 10.1371/journal.pone.0213650
13. Li Y, Tian M, Yang M, et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion. *Metabolism*. 2020; 103:154029. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154029
14. Wang X, Peng Q, Jiang F, et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against oxidative stress-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via downregulation of Bax. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(12): e21978. doi: 10.1002/jbt.21978
15. Liu W, Ji Y, Chu H, et al. SFRP5 mediates downregulation of the wnt5a/caveolin-1/JNK signaling pathway. *J Endocrinol*. 2020;247(3):263–272. doi: 10.1530/JOE-20-0328
16. Teliewubai J, Ji H, Lu Y, et al. SFRP5 serves a beneficial role in arterial aging by inhibiting the proliferation, migration and inflammation of smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4682–4690. doi: 10.3892/mmr.2018.9467
17. Nakamura K, Sano S, Fuster J, et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *J Biol Chem*. 2016;291(6):2566–2575. doi: 10.1074/jbc.M115.693937
18. Bie Z-D, Sun L-Y, Geng C-L, et al. MiR-125b regulates SFRP5 expression to promote growth and activation of cardiac fibroblasts. *Cell Biol Int*. 2016;40(11):1224–1234. doi: 10.1002/cbin.10677
19. Ding N, Zheng C. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling. *Bioengineered*. 2022;13(5):11656–11667. doi: 10.1080/21655979.2022.2070964
20. Hong P, Wang L, Wang H, et al. Effect of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Mice with Heart Failure. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022:1606212. doi: 10.1155/2022/1606212
21. Huang X, Yan Y, Zheng W, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Protects Against Cardiac Rupture and Improves Cardiac Function Through Inhibiting Mitochondrial Dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:682409. doi: 10.3389/fcvm.2021.682409
22. Sun M, Wang W, Min L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):129. doi: 10.1186/s13018-021-02260-5
23. Cho Y, Kang Y, Lee S, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance with Arterial Stiffness in Human Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):1358–1367. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310649
24. Akoumianakis I, Sanna F, Margaritis M, et al. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of NADPH oxidases. *Sci Transl Med*. 2019;11(510): eaav5055. doi: 10.1126/scitranslmed. aav5055
25. Carstensen-Kirberg M, Kannenberg JM, Huth C, et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):109. doi: 10.1186/s12933-017-0591-x
26. Bai Y, Du Q, Jiang R, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 is Associated with Glucose and Lipid Metabolism Related Metabolic Syndrome Components Among Adolescents in Northeastern China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14:2735–2742. doi: 10.2147/DMSO.S301090
27. Almario RU, Karakas SE. Roles of Circulating WNT-Signaling Proteins and WNT-Inhibitors in Human Adiposity, Insulin Resistance, Insulin Secretion, and Inflammation. *Horm Metab Res*. 2015;47(2):152–157. doi: 10.1055/s-0034-1384521
28. Xu Q, Wang H, Li Y, et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6): e2896. doi: 10.1002/dmrr.2896
29. Lu Y-C, Wang C-P, Hsu C-C, et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):551–556. doi: 10.1002/dmrr.2426
30. Wang B, Pan Y, Yang G, et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarterial adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clin Biochem*. 2021;87:46–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.002
31. Oh YJ, Kim H, Kim AJ, et al. Reduction of Secreted Frizzled-Related Protein 5 Drives Vascular Calcification through Wnt3a-Mediated Rho/ROCK/JNK Signaling in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3539. doi: 10.3390/ijms21103539
32. Teliewubai J, Bai B, Zhou Y, et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: The Northern Shanghai Study. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:389–395. doi: 10.2147/CI.A.S155514
33. Tong S, Du Y, Ji Q, et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease. *Life Sci*. 2020; 245:117338. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117338
34. Fan W, Si Y, Xing E, et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease. *Cytokine*. 2023; 162:156119. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156119
35. Ji H, Li H, Zhuang J, et al. High serum level of secreted frizzled-related protein 5 (sfrp5) is associated with future cardiovascular events. *Cardiovasc Ther*. 2017;2(1): e115.
36. An Y, Wang Q, Wang H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):6305–6311.
37. Wu J, Zheng H, Liu X, et al. Prognostic Value of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Heart Failure Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9): e007054. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007054
38. Du Y, Zhao Y, Zhu Y, et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(10):868–878. doi: 10.5551/jat.47019
39. Sun S, Zhai H, Zhu M, et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(6):739–745. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.07.002
40. Zhang H, Liu Z. Effects of Dapagliflozin in Combination with Metoprolol Sustained-Release Tablets on Prognosis and Cardiac Function in Patients with Acute Myocardial Infarction after PCI. *Comput Math Methods Med*. 2022; 2022:5734876. doi: 10.1155/2022/5734876
41. Hu W, Li L, Yang M, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):290–298. doi: 10.1210/jc.2012-2466
42. He X, Ma H. Correlation Between Circulating Levels of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and Type 2 Diabetic Patients and Subjects with Impaired-Glucose Regulation. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1243–1250. doi: 10.2147/DMSO.S242657
43. Tan X, Wang X, Chu H, et al. SFRP5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):363–369. doi: 10.1111/cen.12361

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023

# Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы

А.В. Барсуков<sup>✉1,2</sup>, М.В. Ясеновец<sup>2</sup>, К.А. Щербакова<sup>2</sup>, В.В. Яковлев<sup>2</sup>, Б.А. Чумак<sup>2</sup>, Е.В. Борисова<sup>1</sup>, Д.С. Мальцев<sup>2</sup>, М.А. Бурнашева<sup>2</sup>, А.Н. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «КардиоКлиника», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются современные представления о гипертонической ретинопатии. Описана патоморфология гипертонической ретинопатии в зависимости от её градации. Кратко рассмотрены основные классификационные подходы, элементы патофизиологии, раскрыта клиническая значимость изменений глазного дна при артериальной гипертензии. Дана характеристика традиционным и инновационным методам оценки сетчатки, показана их значимость в аспекте прогнозирования течения гипертонической болезни. В статье отражены результаты собственных наблюдений (полученные на основе данных сканирующей лазерной офтальмоскопии и оптической когерентной томографической ангиографии), которые показали, что неосложнённое течение гипертонической болезни у лиц среднего возраста независимо от их гендерной принадлежности сопровождается отчётливой редукцией диаметра ретинальных артериол и расширением площади фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения сетчатки. Приведены данные клинических исследований и результаты собственного наблюдения, свидетельствующие о ретинопротективной пользе антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, глазное дно, гипертоническая ретинопатия, классификация, диагностика, прогноз, ретинопротективная терапия

**Для цитирования:** Барсуков А.В., Ясеновец М.В., Щербакова К.А., Яковлев В.В., Чумак Б.А., Борисова Е.В., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Куликов А.Н. Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы // CardioСоматика. 2022. Т. 13, № 4. С. 213–222. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS196005>

## REVIEW

# The fundus of the eye as a target organ in hypertension: a literature review

Anton V. Barsukov<sup>✉1,2</sup>, Maria V. Yasenovets<sup>2</sup>, Ksenia A. Shcherbakova<sup>2</sup>, Vladimir V. Iakovlev<sup>2</sup>, Boris A. Chumak<sup>2</sup>, Ekaterina V. Borisova<sup>1</sup>, Dmitry S. Maltsev<sup>2</sup>, Maria A. Burnasheva<sup>2</sup>, Alexey N. Kulikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CardioClinic, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

This review discusses the current understanding of hypertensive retinopathy. It describes the pathomorphology of hypertensive retinopathy according to its grade. The main approaches to classification and elements of pathophysiology are briefly considered, and the clinical significance of hypertensive changes in the fundus is examined. The characteristics of traditional and innovative methods of assessing the retina, and their accuracy in predicting the course of hypertension is discussed. Data from our investigations with scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomographic angiography are presented. Our data show that uncomplicated hypertension in middle-aged men and women is accompanied by a distinct reduction in the diameter of the retinal arterioles and an expansion of the foveal avascular zone at the level of the superficial capillary plexus of the retina. We review the literature and present the results of our observations, demonstrating the retinoprotective benefits of antihypertensive therapy.

**Keywords:** arterial hypertension, fundus, hypertensive retinopathy, classification, diagnosis, outcome, and treatment

**For citation:** Barsukov AV, Yasenovets MV, Shcherbakova KA, Iakovlev VV, Chumak BA, Borisova EV, Maltsev DS, Burnasheva MA, Kulikov AN. The fundus of the eye as a target organ in hypertension: a literature review. CardioSomatics. 2022;13(4):213–222.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS196005>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС – артериовенозное соотношение

АГ – артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГР – гипертоническая ретинопатия

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОКТА – оптическая когерентная томографическая ангиография

СД – сахарный диабет

ЦАЭС – центральный артериолярный эквивалент сетчатки

ЦВЭС – центральный веноулярный эквивалент сетчатки

KWB – классификация Keith–Wagener–Barker

## ОБОСНОВАНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. По существующим оценкам, основанным на офисном подходе к измерению артериального давления (АД), по состоянию на 2019 год в мире насчитывалось 1,28 млрд лиц с АГ [1]. В мировом масштабе за последние 30 лет число людей с АГ фактически удвоилось. В настоящее время более 80% лиц с повышенным АД проживают в странах с низким или средним уровнем дохода [1]. Ежегодно гипертоническая болезнь (ГБ) ответственна за 8,5 млн смертей от инсульта, ишемической болезни сердца, других сосудистых заболеваний, почечной недостаточности [2].

В экспертных документах перечислены следующие критерии субклинического поражения органа-мишени при АГ:

- пульсовое АД у лиц пожилого возраста  $\geq 60$  мм рт.ст.;
- электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) –  $RaVL \geq 11$  мм;
- индекс Соколова–Лайона  $> 35$  мм;
- корнельское вольтажное произведение  $> 2440$  мм $\times$ мс;
- ультразвуковые признаки левожелудочковой гипертрофии и дилатации левого предсердия (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (масса миокарда ЛЖ, отнесённая к росту, возведенном в степень 2,7)  $> 50$  г/м<sup>2,7</sup> у мужчин и  $> 47$  г/м<sup>2,7</sup> – у женщин;
- ИММЛЖ (масса миокарда ЛЖ, отнесённая к площади поверхности тела)  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 95$  г/м<sup>2</sup> – у женщин;
- скорость пульсовой волны на каротидно-бедренном участке  $> 10$  м/с;
- лодыжечно-плечевой индекс (для систолического АД)  $< 0,9$ ;
- расчётная скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>;
- альбуминурия (30–300 мг/сут или отношение альбумин/креатинин мочи 30–300 мг/г);
- ретинопатия (наличие кровоизлияний, экссудатов или отёка диска зрительного нерва) [3, 4].

Последний из указанных критериев всё же следует считать дискуссионным, поскольку таковой традиционно рассматривался как признак осложнённого (агрессивного) течения гипертензии.

АГ сопровождается развитием в большинстве органов не только макро-, но и микроваскулярных изменений. Сосуды глазного дна наиболее доступны для визуализации и оценки степени их поражения. Ретинальные изменения традиционно считают ранним признаком гипертензивного поражения органов-мишеней. Абсолютными показаниями к фундоскопии у лиц с АГ служат АГ 2-й и 3-й степени (класс рекомендаций I, уровень доказательности В) и сахарный диабет (СД) независимо от уровня АД (класс рекомендаций I, уровень доказательности В) [5]. Диагностический алгоритм при экстренных ситуациях, связанных с острым повышением АД, также должен включать офтальмоскопию (фундоскопию) [6]. За последние десятилетия отмечено более чем двукратное снижение частоты кризового течения АГ [7], что, по-видимому, отражается на достаточно редком в современной реальной клинической практике выявлении осложнённых форм гипертонической ретинопатии (ГР).

**Цель работы** – на основании итогов обзора релевантных источников литературы изложить текущие представления об особенностях изменений глазного дна при системной АГ с учётом современных возможностей диагностики, а также продемонстрировать ретинопротективные эффекты антигипертензивной терапии.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проводили поиск в базе данных PubMed (MEDLINE) по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и следующим ключевым словам: «arterial hypertension» AND «fundus» AND «hypertensive retinopathy» AND «classification» AND «diagnosis» AND «outcome» AND «retinoprotective treatment». В электронной библиотеке eLibrary для поиска источников использовали термины: «артериальная гипертензия» И «глазное дно» И «гипертоническая ретинопатия» И «классификация» И «диагностика» И «прогноз» И «ретинопротективная терапия». Для повышения эффективности поиска при комбинировании ключевых слов применяли оператор AND (И) (совокупность всех ключевых слов). Поиск был нацелен на публикации 2013–2022 гг., в которых отражены данные по изучению состояния глазного дна у людей (фильтры в PubMed «in the last 10 years», «humans»). Из 155 первоначально отобранных публикаций 113 были исключены из дальнейшей работы по следующим причинам: недостаточно валидных по числу обследованных лиц выборок, приведённых данных по детским субпопуляциям или пациентам со вторичной гипертензией; дублирование фактических данных в нескольких источниках одним и тем же автором; сложность перевода неанглоязычных статей и отсутствие доступа к полнотекстовым источникам. В конечном итоге для валидного анализа отобраны 42 статьи, к которым добавлены ещё 5 публикаций, полученных из списков литературы отобранных источников.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### ТРАДИЦИОННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ АНГИОПАТИИ СЕТЧАТКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГБ глаз – обобщённый термин. Наряду с ГР при системной АГ могут наблюдаться гипертензивная хориоидопатия, окклюзия вены сетчатки, окклюзия артерии сетчатки, макроаневризма артерии сетчатки, ишемическая нейрооптикопатия, макулярная дегенерация. При агрессивном течении АГ возможна обструкция прекапиллярных артериол с развитием ишемического некроза нервных волокон (о чём свидетельствуют «ватные» экссудаты на сетчатке) или отёка диска зрительного нерва. С офтальмологической точки зрения гипертонический криз может манифестировать картиной так называемой макулярной звезды (депозиция липидов вокруг центральной ямки сетчатки) и отёка диска зрительного нерва в сочетании с минимальными микроваскулярными изменениями, что иногда неверно интерпретируют как нейроретинит либо отёк диска зрительного нерва вследствие внутричерепной гипертензии, либо как звёздчатую макулопатию Лебера. В числе осложнений тяжёлой нелеченной АГ могут оказаться геморрагическая отслойка внутренней мембраны сетчатки, субгялоидное и интравитриальное кровоизлияние [8].

Имеются основания считать, что гипертоническая ангиопатия сетчатки или, другими словами, ГР была впервые описана R. Liebreich ещё в 1859 году [9]. В 1898 году M. Gunn дал детальное офтальмоскопическое описание ГР у больных с тяжёлой нефрогенной АГ. Позднее, в 1939 году, Keith, Wagener и Barker классифицировали изменения сосудов сетчатки глаз, выделив 4 степени поражения, которые широко используют в клинической практике и по сей день [10]. Согласно этой классификации, 1-я степень гипертонической ангиопатии сетчатки предполагает локальное или диффузное сужение артериол глазного дна. В основе патогенеза первичных микроваскулярных изменений лежат гиперплазия интимы и гиалиновая дегенерация сосудистой стенки. Также наблюдается пропотевание (инсудация) плазмы в толщу сосуди-

стой стенки на фоне вазоконстрикции, в результате чего возникает разрушение эндотелиальной целостности артериолы. Этот процесс завершается формированием фибриноидного некроза и вторичной дегенерацией мышечного слоя с развитием облитерации васкулярного просвета [11].

Прогрессирующее органическое ремоделирование артериол способствует компрессии венул, в результате чего возникает офтальмоскопический симптом артериовенозного перекрёста, или «Gunn sign», отражающий 2-ю степень гипертонической ангиопатии сетчатки. Наряду с этим офтальмоскопически могут определяться некая «изъеденность» столбика крови (признак Гунна) и смещение венулы по отношению к артериоле под прямым углом (признак Салюса). Дистальнее артериовенозного перекрёста может наблюдаться так называемый вираж венулы (признак Боннета). Усиленный световой рефлекс артериолы коррелирует с гиалинизацией её стенки. Фундоскопические изменения артериол по типу «медной» или «серебряной проволоки» в сочетании с появлением светового рефлекса служат классическим описанием 2-й или 3-й степени гипертонической ангиопатии сетчатки соответственно [12]. По мере прогрессирования АГ и облитерации сосудов прекапиллярного русла возникает ишемия в соответствующей зоне сетчатки, формируются микроаневризмы и геморрагии. Ишемизированные участки сетчатки могут подвергаться некрозу. В офтальмоскопической практике этот симптом получил название «ватные экссудаты», или «cotton wool spots». Разрушение гематоретинального барьера наряду с депозицией липидов влечёт за собой формирование так называемых твёрдых экссудатов, которые так же, как и геморрагии, отражают картину 3-й степени гипертонической ангиопатии сетчатки. Депозиция липидов вокруг центральной ямки сетчатки глаза может создавать картину так называемой макулярной звезды. Наиболее высокую, 4-я степень гипертонической ангиопатии сетчатки, диагностируют при наличии отёка и/или разрушения диска зрительного нерва [13]. Первоначально этот признак был описан как важный критерий злокачественной гипертонии и маркер неблагоприятного прогноза [10]. Последующие исследования показали, что отёк диска зрительного нерва может наблюдаться и при мягком течении системной гипертонии.

#### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения патогенеза ГР, многие механизмы её формирования до сих пор остаются предметом дискуссий. Считается, что весомый вклад вносят эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, системное низкоинтенсивное воспаление, ишемия, гипоксия, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14]. Установлена зависимость между степенью ангиопатии сетчатки и содержанием фактора фон Виллебранда в плазме крови [15]. Авторы обнаружили более высокий плазменный уровень фактора фон Виллебранда у лиц со 2-й степенью гипертонической ангиопатии сетчатки ( $117 \pm 25\%$ ) по сравнению с теми, кто имел 1-ю степень ангиопатии ( $104 \pm 21\%$ ) и нормальную картину глазного дна ( $89 \pm 19\%$ ), однако не зарегистрировали статистически значимой корреляции между величинами фактора фон Виллебранда и АД [15].

Установлено, что некоторые генотипы ассоциированы с повышенным риском поражения гипертонических органов-мишеней, включая поражение сетчатки [16]. Так, наличие аллеля D гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с эссенциальной АГ ассоциировалось с более чем двукратным увеличением частоты регистрации ГР [17].

#### СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Принято считать, что рутинная фундоскопия не лишена погрешностей, особенно у пациентов с начальными проявлениями АГ. Следует учитывать, что не в каждом случае ГБ удаётся установить соответствующие изменения на глазном дне. В исследовании Cardiovascular Health Study (популяция из 2050 человек в возрасте от 69 до 97 лет без СД) ретинопатия была диагностирована в 8,3% случаев, при этом у 9,6% обследованных наблюдали фокальное сужение артериол глазного дна, а у 7,7% – артериовенозный перекрёст. В каждом случае изменения сетчатки были ассоциированы с системной АГ [18].

В обзоре и метаанализе В.Н. van der Born и соавт. (2005) исследователи отметили достаточно низкую (3–21%) общепопуляционную распространённость ретинальных изменений среди взрослых людей. При этом было отмечено, что васкулопатия глазного дна крайне редко регистрируется у пациентов без АГ в анамнезе. Вместе с тем авторы не обнаружили отчётливой корреляции частоты регистрации АГ среди лиц с различной степенью ангиопатии [19].

Тяжесть и продолжительность АГ прямо пропорциональны заболеваемости ГР. Так, согласно данным S. Erden и соавт., частота ГР составила 66,3% [20]. N.N. Katedi и соавт. отметили, что доля лиц с ГР в когорте пациентов с АГ составила 83,6% [21]. По результатам исследования, проведённого O.H. Del Brutto и соавт., гипертоническая ангиопатия сетчатки 1-й степени была зарегистрирована у 37%, а гипертоническая ангиопатия сетчатки 2-й степени наблюдалась у 17% пациентов с АГ [22].

Эксперты подчёркивают, что изменения, характерные для 1-й и 2-й степени ретинопатии, не имеют существенного прогностического значения и характеризуются низкой воспроизводимостью. Именно поэтому с точки зрения идентификации поражения органов-мишеней при ГБ эти степени ГР относительно неспецифичны. В экспертных рекомендациях учитываются только 3-я и 4-я степень ретинопатии [3, 4, 23].

Поражение глазного дна учитывается в определении злокачественной АГ. Так, критериями злокачественности течения АГ считают:

- АГ 3-й степени;
- микроангиопатию;
- диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию;
- энцефалопатию (у 15% пациентов);
- острую сердечную недостаточность;
- острую почечную недостаточность [3].

На современном этапе получение изображений сосудов глазного дна возможно с помощью различных методов, включая сканирующую лазерную офтальмоскопию. При получении калиброметрических сосудистых показателей с целью стандартизации данных используют специализированные эквиваленты: центральный артериоларный (ЦАЭС) и венулярный (ЦВЭС) эквивалент сетчатки. Эти показатели рассчитывают посредством формулы Парра–Хаббарда–Кнутсона [24].

Диаметр сосудов сетчатки претерпевает изменения в зависимости от уровня АД, возраста и других факторов. В популяционном исследовании Beaver Dam ( $n=4926$ , возраст участников 43–84 лет) показано, что в широком диапазоне среднего гемодинамического АД (61–155 мм рт.ст.) величина ЦВЭС практически не изменялась, тогда как величина ЦАЭС существенно уменьшалась по мере возрастания АД [33]. Вполне логичным оказался и вывод данного исследования о том, что чем выше АД, тем меньше артериовенозное отношение сетчатки. Возраст оказался менее значимым фактором (относительно АГ), влияющим на значение калибра сосудов сетчатки. Так, на каждое увеличение возраст-

ной декады ЦАЭС уменьшался на 2,1 мкм, при этом на каждый прирост среднего гемодинамического АД на 10 мм рт.ст. ЦАЭС уменьшался на 4,4 мкм.

Ставшие доступными в последние годы высокотехнологичные методики изучения глазного дна позволили с большей точностью оценивать особенности микроваскулярных изменений. Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод диагностики, который отображает поперечное сечение сетчатки. Его можно использовать для объективного измерения диаметра и толщины стенок сосудов сетчатки. ОКТ обладает высокой специфичностью и воспроизводимостью, что особенно ценно в интересах мониторинга динамики ГР у конкретного пациента. Многочисленные публикации показали, что ОКТ позволяет оценить толщину центральной макулы и толщину слоя нервных волокон сетчатки, которые при злокачественном течении АГ значительно превышают таковые у нормотензивных лиц и пациентов с мягким течением АГ [26, 27]. Субфовеальная толщина хориоидеи и наличие субретинальной жидкости также доступны для оценки с помощью ОКТ. Истончение субфовеальной толщины хориоидеи коррелирует с возрастом, тяжестью течения АГ, а количество субретинальной жидкости пропорционально степени тяжести ГР [8]. ОКТ можно использовать для оценки показателей ретинопатии в динамике на фоне проводящегося лечения. В этом аспекте иллюстративен следующий пример. Н.М. Lee и соавт. (2017) обследовали группу лиц среднего возраста со злокачественной АГ, имевших 4-ю степень ретинопатии. В качестве группы контроля выступили нормотензивные субъекты. По данным ОКТ, больные с высокой АГ и нормотензивные лица имели различную толщину макулы (292 и 256 нм соответственно;  $p < 0,05$ ). На фоне успешной комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов основной группы в течение 6 мес было отмечено не только улучшение течения АГ, но и уменьшение толщины макулы (до 234 нм). При этом толщина макулы у лиц группы контроля (по определению не получавших какого-либо лечения) через полгода существенно не изменилась (256 нм) [28].

Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА) – другой неинвазивный метод верификации ГР, который позволяет быстро оценить состояние ретинального кровотока, ретинальную капиллярную сеть, рассчитать площадь фовеальной аваскулярной зоны [29]. Метаанализ серии исследований с применением ОКТА у пациентов с АГ без офтальмоскопических признаков ретинопатии продемонстрировал значительное уменьшение (относительно нормотензивных лиц) сосудистой плотности на уровне поверхностного и глубокого сплетения сетчатки, а также и увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного сплетения сетчатки [30].

К настоящему времени убедительно доказано, что сосудистая плотность сетчатки (особенно на уровне глубокого сплетения) прогрессивно уменьшается по мере увеличения офтальмоскопической градации ГР. На основе данных ОКТА разработана классификация ГР, которая может служить тонким индикатором развивающихся изменений глазного дна у пациентов с АГ [31]. Эта трёхступенная классификация, сопоставленная с изменениями сетчатки по традиционной классификации Keith–Wagener–Barker (KWB), показала свою валидность у пациентов без макулярного отёка.

- ОКТА–степень 1 (только фокальная разреженность капилляров) встречается у пациентов с 1-й степенью ретинопатии по классификации KWB.
- ОКТА–степень 2 (фокальная разреженность капилляров и разбросанные микроангиоматоподобные изменения) описана у пациентов со 2-й степенью ретинопатии по классификации KWB.

- ОКТА–степень 3 (фокальная разреженность капилляров и разбросанные микроангиоматоподобные изменения и неперфузируемые зоны) соответствует 3-й степени ретинопатии по классификации KWB.

Микроваскулярная дисфункция служит твёрдо доказанным патогенетическим фактором АГ. Калибр ретинальных сосудов – маркер системной микроваскулярной дисфункции. В метаанализе J. Ding и соавт. (2014) была изучена ассоциация между калибром сосудов сетчатки и заболеваемостью АГ. Из 10 229 включённых в исследование участников без гипертензии, СД, кардиоваскулярных заболеваний у 2599 развилась АГ при продолжительности наблюдения, составившей 2,9–10 лет. Более узкий диаметр артериол и более широкий диаметр венул ассоциировался с повышением риска развития АГ. Так, обнаруженное на исходном этапе сужение артериол глазного дна на каждые 20 мкм сопровождалось увеличением систолического АД на 1,12 мм рт.ст. в течение 5 лет наблюдения [32].

Крупное проспективное наблюдательное исследование, посвящённое особенностям развития ГР у пациентов с АГ на фоне присоединяющегося СД 2-го типа было проведено R. Klein и соавт. [33]. На этапе скрининга когорты включала 3402 пациента в возрасте от 43 до 86 лет без СД, из которых 1523 страдали гипертонией, а остальные 1879 обладали нормотонзией. Пациенты были обследованы четырежды в различные временные периоды с интервалами между ними в 2–3 года. Ретинопатию диагностировали на основании анализа стереоскопических фотографий глазного дна. Оказалось, что на начальном этапе ГР присутствовала у 5,4% обследованных без АГ и без СД и у 7,3% пациентов с АГ без СД. В ходе проспективного наблюдения авторы пришли к выводу о том, что имевшаяся на начальном этапе ретинопатия оказалась предиктором относительно раннего присоединения и системной АГ, и СД 2-го типа.

В исследование Blue Mountains Eye Study были включены 3275 человек из общей популяции в возрасте 49 лет и старше с доступными стереофотографическими изображениями глазного дна; 44% участников исследования имели АГ [34]. Ретинальные кровоизлияния были визуализированы у 4,6%, а сосудистые аневризмы – у 6,4% субъектов; другие повреждения были обнаружены у 9,9% обследованных. Встречаемость сосудистых аневризм превалировала в группе мужчин (7,5% vs 5,5%;  $p=0,02$ ), в то время как геморрагические изменения чаще регистрировали у женщин (5,0% vs 4,2%;  $p=0,29$ ). При этом различные признаки поражения сосудов глазного дна преобладали среди лиц с АГ относительно нормотензивных обследуемых вне зависимости от их пола. В группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию, ретинальные изменения оказались более выраженными среди тех, у кого не удалось достичь устойчивого целевого уровня АД [34].

C. Sabanayagam и соавт. провели метаанализ, в результате которого установили, что расширение калибра венул сетчатки ассоциировано с более высоким риском возникновения СД 2-го типа, нежели сужение артериол [35]. T. von Hippo и соавт. (2014), обследовав 6353 человек в возрасте 38–87 лет, пришли к выводу о том, что имеет место статистически значимая связь между диаметром ретинальной артериолы, установленным при помощи компьютерной программы на фотографиях сетчатки, и АД; уровнем гликозилированного гемоглобина и стажем курения как среди мужчин, так и женщин. Диаметр ретинальной вены оказался взаимосвязанным (в большей степени у женщин) с уровнем АД, индексом массы тела, атерогенными липидами, стажем курения [36]. Самым агрессивным фактором, влияющим на диаметр вены, оказалось курение (у курящих мужчин и женщин вена была соответственно на 15,2 и 13,2 нм шире, чем у некурящих субъектов).

Эти данные также подтвердили тесную связь факторов сердечно-сосудистого риска с поражением сосудов сетчатки.

По собственным данным (полученным при помощи ОКТА), нами было показано, что неосложнённое течение ГБ у лиц среднего возраста независимо от гендерной принадлежности сопровождается отчётливой редукцией диаметра ретинальных артериол (ЦАЭС у пациентов с АГ –  $138 \pm 12,4$  мкм, у здоровых лиц –  $143 \pm 11,5$  мкм;  $p=0,09$ ) и расширением площади фовеальной аваскулярной зоны на уровне поверхностного капиллярного сплетения сетчатки (у пациентов с АГ –  $0,32 \pm 0,10$  мм<sup>2</sup>, у здоровых лиц –  $0,26 \pm 0,08$  мм<sup>2</sup>;  $p=0,019$ ). В гипертензивной выборке мужчины по сравнению с женщинами характеризовались статистически значимо меньшими значениями ЦАЭС ( $p=0,012$ ), а женщины по сравнению с мужчинами имели значимо большие величины ЦВЭС ( $p=0,005$ ) и площади фовеальной аваскулярной зоны ( $p < 0,001$ ) [37].

Изучается взаимосвязь между офтальмоскопическими гипертензивными изменениями сетчатки и особенностями структурного ремоделирования органов-мишеней. Имеются указания на наличие прямой корреляции между массой миокарда ЛЖ, почечной дисфункцией и степенью ГР. A. Shirafkan и соавт. (2007), обследовав группу пациентов с АГ в сочетании с ГЛЖ, показали, что у 7,8% из них при офтальмоскопии не определялась патология глазного дна, а 55,9, 28,4, 3,9 и 3,9% больных имели 1-ю, 2-ю, 3-ю и 4-ю степень ретинопатии по классификации KWB соответственно. Примечательно, что авторами не установлено значимой связи между степенью ГР и массой миокарда ЛЖ [38]. N.N. Katedi и соавт. установили у пациентов с АГ тесную корреляцию между ухудшением выделительной функции почек и тяжестью ГР [21].

Имеются основания полагать, что ретинальные микровазкулярные изменения служат индикатором атеросклероза различных локализаций. Так, J.Y. Yang и соавт. установили слабую, но значимую корреляцию между сужением артериол сетчатки и утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии [39]. Появление современных методов визуализации глазного дна позволяет более точно дифференцировать степени ГР, а, значит, способствует оптимизации управления кардиоваскулярным риском. С. Cuspidi и соавт. (2002), обеспечив максимальную сопоставимость двух групп с умеренной АГ, имевших либо нормальную геометрию, либо концентрическое ремоделирование ЛЖ, обнаружили сопоставимую встречаемость как 1-й (22,5 и 19,3% соответственно), так и 2-й степени ретинопатии (32,5 и 32,5% соответственно) среди субъектов с этими особенностями левожелудочковой геометрии [40]. В цитируемом исследовании сетчатку изучали с помощью билатеральной ретинографии без мидриаза, а изображения анализировали два врача, которые не были знакомы с полной характеристикой каждого пациента.

По нашим собственным данным [37], изменения глазного дна при субклиническом течении ГБ оказались ассоциированы с показателями атерогенной дислипидемии, фиброобразования, почечной дисфункции и признаками структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца (рис. 1). Примечательно, что ГР выражалась преимущественно в уменьшении величины ЦАЭС у мужчин и увеличении значений ЦВЭС и площади фовеальной аваскулярной зоны у женщин [37, 41].

Наряду с этим, по нашим данным, гендерная специфичность изученных взаимосвязей выразилась в наличии статистически значимых отрицательных корреляций возраста с субфовеальной толщиной хориоидеи, расчётного индекса 10-летней летальности от кардиоваскулярных заболеваний (SCORE) с субфовеальной толщиной хориоидеи, ретинальным артериовенозным соотношением (АВС), центральным артериальным эквивалентом сетчатки

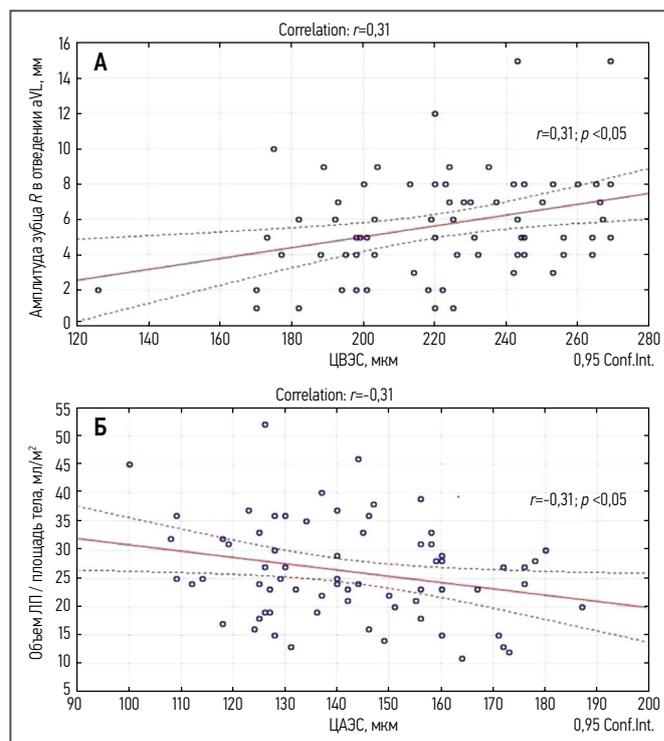


Рис. 1. Позитивная корреляция амплитуды зубца R в отведении aVL и ЦВЭС (фрагмент А); негативная корреляция индекса объема левого предсердия и ЦАЭС (фрагмент Б) у пациентов с неосложнённой артериальной гипертензией (средний возраст  $49,7 \pm 4,8$  лет).

Примечание. ЛП – левое предсердие, ЦВЭС – центральный веноулярный эквивалент сетчатки, ЦАЭС – центральный артериолярный эквивалент сетчатки.

Источник: Барсуков А.В. и соавт., 2020 [37].

Fig. 1. Positive correlation of the R wave amplitude in lead aVL and the central venular retinal equivalent (fragment A), negative correlation of the left atrial volume index and the central arterial retinal equivalent (fragment B) in patients with uncomplicated hypertension (mean age  $49.7 \pm 4.8$  years).

Note. ЛП – left atrium; ЦВЭС – central retinal venular equivalent; ЦАЭС – central retinal arteriolar equivalent.

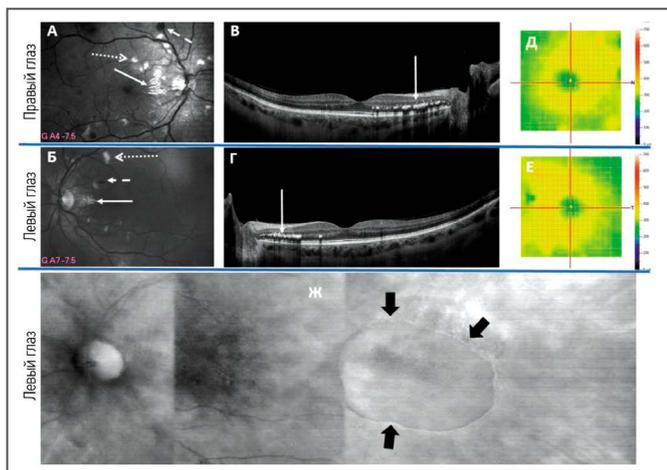
Source: Barsukov A.V. и et al., 2020 [37].

у женщин, а также в виде значимой прямой корреляции между электрокардиографическим корнельским произведением и ЦВЭС у мужчин [37, 41].

## РЕТИНОПАТИЯ КАК МАРКЁР ПРОГНОЗА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Убедительно доказана прогностическая значимость высоких градаций ГР. Так, по данным N.M. Keith и соавт., 5-летняя выживаемость составила 54% среди лиц с ретинопатией 1–2-й степени, 20% – среди пациентов с ретинопатией 3-й степени и лишь 1% среди субъектов с ретинопатией 4-й степени [10]. Ассоциация ретинальных сосудистых изменений с неврологическими и кардиоваскулярными осложнениями установлена в ряде крупных проектов (Cardiovascular Health Study, Atherosclerosis Risk in Communities Study, Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study, Rotterdam Eye Study) [42].

В ходе двух крупных проспективных исследований (Beaver Dam Eye Study [33] и Blue Mountain Eye Study [34]) было показано, что между увеличением диаметра ретинальной вены и риском внезапной сердечной смерти существует тесная прямая связь, наиболее выраженная в возрастном диапазоне 43–69 лет. Кроме того, отмечено, что диаметр вены сетчатки имеет большее прогностическое значение у мужчин (по сравнению с женщинами) и



**Рис. 2.** Данные сканирующей лазерной офтальмоскопии в зелёном свете (А, Б), оптической когерентной томографии (В, Г), тепловой карты сетчатки (Д, Е), сканирующей лазерной офтальмоскопии в инфракрасном свете (ретро-режим, Ж) пациентки З. 53 лет со злокачественной артериальной гипертензией (исследование сетчатки выполнено в 2014 году).

*Примечание.* На фрагментах А–Г видны твёрдые экссудаты (сплошная стрелка), на фрагментах А, Б – «ватные» очаги (точечно-пунктирная стрелка), интравитреальные кровоизлияния (штрихпунктирная стрелка); здесь же определяются суженные артериолы, расширенные венулы, АВС 1:3; артериовенозные перекрёсты 3-й стадии. На фрагментах Д, Е – утолщение сетчатки вследствие отёчности вблизи диска зрительного нерва. На фрагменте Ж стрелками ограничена зона серозной отслойки нейроэпителия сетчатки (признаки центральной серозной хориоретинопатии).

*Источник:* ранее не опубликованные данные.

**Fig. 2.** Data from scanning laser ophthalmoscopy in green light (fragments A, B), optical coherence tomography (fragments C, D), thermal map of the retina (fragments E, F), scanning laser ophthalmoscopy in infrared light (retro mode, fragment G) in female Z., 53 years old, with malignant hypertension (retinal examination performed in 2014).

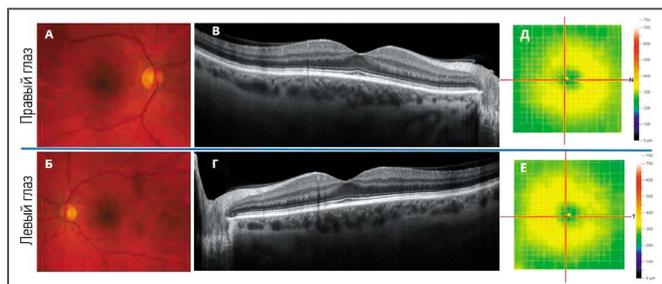
*Note.* Fragments A–Г show solid exudates (continuous arrow), fragments A and B show “cotton” foci (dotted-dotted arrow), intraretinal hemorrhages (dash-dotted arrow); narrowed arterioles, dilated venules, arteriovenous ratio (AVS) 1:3 are also determined here; arteriovenous crossings of the 3rd stage. Fragments D, E show thickening of the retina due to swelling near the optic nerve head. In fragment Ж, the arrows indicate the zone of serous detachment of the retinal neuroepithelium (signs of central serous chorioretinopathy).

*Source:* previously unpublished data.

у пациентов с АГ (по сравнению с нормотензивными лицами). Современными методами оценки глазного дна с применением ОКТА в популяции участников проекта ARIC установлена чёткая обратная зависимость артериовенозного соотношения (ЦАЭС/ЦВЭС) и 10-летнего риска кардиоваскулярных событий, полученного по калькулятору QRISK2 (14,28±7,34% в когорте с АВС <0,77746 и 9,87±4,89% в когорте с АВС >0,90642) [43].

### РЕТИНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Пользу медикаментозной АД-снижающей терапии в отношении замедления поражения глазного дна при ГБ продолжают изучать. Так, в работе В. Dahlof и соавт. (1992) продемонстрировано более выраженное протективное влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла) по сравнению с диуретиком (гидрохлортиазидом) на ретинальное сосудистое русло у пациентов с ГБ. По сведениям авторов, терапия эналаприлом сопровождалась снижением опалесценции от сосудистой стенки,



**Рис. 3.** Изображение цветной фоторегистрации (А, Б), оптической когерентной томографии (В, Г), тепловой карты сетчатки (Д, Е) у пациентки З. 61 года с контролируемой (ранее злокачественной) артериальной гипертензией (исследование сетчатки выполнено в 2022 году).

*Примечание.* На фрагментах А–Г не определяются твёрдые экссудаты, на фрагментах А, Б не выявляются «ватные» очаги и интравитреальные кровоизлияния; здесь же отмечается изменение диаметра сосудов: АВС 1:2; артериовенозные перекрёсты 1-й стадии. На фрагментах Д, Е – нормализация толщины сетчатки вследствие исчезновения её отёчности вблизи диска зрительного нерва.

*Источник:* ранее не опубликованные данные.

**Fig. 3.** Image of color photographic recording (fragments A, B), optical coherence tomography (fragments C, D), heat map of the retina (fragments E, F) in female Z., 61 years old, with controlled (previously malignant) hypertension (retinal examination performed in 2022).

*Note.* Fragments A–Г do not show solid exudates; fragments A and B show no “cotton” foci and intraretinal hemorrhages; there is also a change in the diameter of the vessels: arteriovenous ratio (AVS) 1:2; arteriovenous crossings of the 1st stage. Fragments D, E show normalization of the thickness of the retina due to the disappearance of its edema near the optic nerve head.

*Source:* previously unpublished data.

некоторым расширением артериол, ослаблением феномена артериовенозного перекрёста [44]. В крупном рандомизированном клиническом исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) были сопоставлены офтальмопротективные эффекты антигипертензивной терапии, основанной на амлодипине / периндоприле и ателнололе / бендрофлуметиазиде у пациентов с АГ без сердечно-сосудистых заболеваний. К моменту завершения исследования оказалось, что применение первого комбинированного подхода (относительно второго) ассоциировалось со статистически значимо меньшей степенью констрикции артериол глазного дна [45]. Заслуживают внимания данные некоторых пилотных клинических исследований, отражающие улучшение микроциркуляции на фоне определённых вариантов АД-снижающей терапии. Так, комбинация периндоприла и индапамида показала способность восстанавливать плотность капилляров и перфузию у пациентов с АГ, что было объективизировано изменением сигнала лазерного доплеровского анализатора капиллярного кровотока после ионофореза пилокарпином [46]. Увеличение артериолярной плотности глазного дна было зафиксировано у пациентов с АГ в исследовании по изучению совместного применения лерканидипина с эналаприлом [47].

Комплексное лечение с достижением стойкой нормотензии позволяет значительно снизить выраженность ретинопатии. На рис. 2 и 3 показана динамика изменений глазного дна у пациентки со злокачественной АГ (по состоянию на 2014 год). Так, в 2014 году (см. рис. 2), по данным ОКТ (RTVue-100, Optovue, США) и сканирующей лазерной офтальмоскопии в зелёном свете (F-10, Nidek, Япония), на обоих глазах в макулярной зоне наблюдалась картина гипертензивной нейроретинопатии: множественные «ватные» экссудаты (инфаркты слоя нервных волокон), интравитреальные кровоизлияния, твёрдые экссудаты (интравитреальные отложения липидов). На левом глазу, по данным сканирующей

лазерной офтальмоскопии и ОКТ, была зафиксирована аккумуляция субретинальной жидкости с височной стороны от центра макулы, свидетельствующая о центральной серозной хориоретинопатии. При повторном осмотре в 2022 году (см. рис. 3) на фоне стойкой нормализации АД, по данным ОКТ (SOLIX, Optovue, США) и фоторегистрации на фундус-камере Clarus 500 (Zeiss, Германия), а также при исследовании на сканирующем лазерном офтальмоскопе F-10 в зелёном и инфракрасном свете, визуализировался практически полный регресс исходных изменений глазного дна (твёрдые экссудаты, кровоизлияния резорбировались, «ватные» экссудаты разрешились). Таким образом, на основе современных методов визуализации удалось констатировать трансформацию картины ГР 3-й в картину ГР 2-й степени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов обследования глазного дна позволяет объективизировать получаемые данные, уменьшая влияние человеческого фактора. На состояние сетчатки у конкретного пациента как правило оказывают воздействие одновременно несколько риск-факторов (АГ, гипергликемия, атерогенная дислипидемия, табакокурение, системное низкоинтенсивное воспаление). Ассоциация ретинопатии с характерными патологическими изменениями в других целевых органах у пациентов с гипертонической болезнью считается убедительно доказанной. Обнаруживаемые ретинальные поражения могут иметь большое значение для стратификации риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. До сих пор не ясно, существует ли прямое влияние

антигипертензивной терапии на выраженность гипертонической ретинопатии, однако строгий контроль АД посредством современных антигипертензивных комбинаций способствует улучшению структурно-функционального состояния сосудистого русла сетчатки. Улучшение ретинальной микроциркуляции может служить показателем успешности современной АД-снижающей терапии.

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Барсуков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», зам. гл. врача АО «КардиоКлиника». E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1943-9545; eLibrary SPIN: 1516-0095

**Ясеновец Мария Владимировна** – врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: eremeeva\_m@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1307-6261; eLibrary SPIN: 7705-5756

**Щербак Ксения Александровна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог клиники госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: ksu2204@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-5192; SPIN-код: 9522-0155

**Яковлев Владимир Валерьевич** – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: yakovlev-mma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5310-0812; eLibrary SPIN: 9685-6072

**Чумак Борис Анатольевич** – канд. мед. наук, доц., врио нач. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: borchum07@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5010-7661; eLibrary SPIN: 1973-6961

**Борисова Екатерина Викторовна** – д-р мед. наук, гл. врач АО «КардиоКлиника». E-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru; ORCID: 0000-0002-0960-9627; eLibrary SPIN: 1694-8120

**Мальцев Дмитрий Сергеевич** – д-р мед. наук, зав. отд. клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: glaz.med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333

**Бурнашева Мария Андреевна** – канд. мед. наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: maria.andreevna1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595

**Куликов Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., нач. каф. офтальмологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: alexey.kulikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5274-6993; eLibrary SPIN: 6440-7706

✉ **Anton V. Barsukov** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., deputy head doctor, Kirov Military Medical Academy, CardioClinic. E-mail: avbarsukov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1943-9545; eLibrary SPIN: 1516-0095

**Maria V. Yasenovets** – cardiologist, Kirov Military Medical Academy. E-mail: eremeeva\_m@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1307-6261; eLibrary SPIN: 7705-5756

**Kseniya A. Shcherbakova** – MD, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, Kirov Military Medical Academy. E-mail: ksu2204@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8555-5192; SPIN-код: 9522-0155

**Vladimir V. Iakovlev** – MD, D. Sci. (Med.), assoc. prof., department's senior lecturer, Kirov Military Medical Academy. E-mail: yakovlev-mma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5310-0812; eLibrary SPIN: 9685-6072

**Boris A. Chumak** – MD, Cand. Sci. (Med.), assoc. prof., interim head of department, Kirov Military Medical Academy. E-mail: borchum07@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5010-7661; eLibrary SPIN: 1973-6961

**Ekaterina V. Borisova** – MD, D. Sci. (Med.), head doctor, CardioClinic. E-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru; ORCID: 0000-0002-0960-9627; eLibrary SPIN: 1694-8120

**Dmitrii S. Maltsev** – MD, D. Sci. (Med.), head of unit of ophthalmology clinic, Kirov Military Medical Academy. E-mail: glaz.med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333

**Maria A. Burnasheva** – MD, Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist of ophthalmology clinic, Kirov Military Medical Academy. E-mail: maria.andreevna1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595

**Alexey N. Kulikov** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., head of ophthalmology clinic, Kirov Military Medical Academy. E-mail: alexey.kulikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5274-6993; eLibrary SPIN: 6440-7706

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *Lancet*. 2021. Vol. 398, N 10304. P. 957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Zhou B., Perel P., Mensah G.A., Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // *Nat Rev Cardiol*. 2021. Vol. 18, N 11. P. 785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 3. С. 149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Системные гипертензии*. 2019. Т. 16, № 1. С. 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
7. Крюков Е.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., и др. Гипертонический криз – клиническая трактовка термина // *Клиническая медицина*. 2021. Т. 99, № 2. С. 146–149. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-2-146-149
8. Ahn S.J., Woo S.J., Park K.H. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014. Vol. 55, N 12. P. 7775–7785. doi: 10.1167/iovs.14-14915
9. Liebreich R. Ophthalmoskopischer befund bei morbus brightii // *Archiv für Ophthalmologie*. 1859. N 5. P. 265–268.
10. Keith N.M., Wagener H.P., Barker N.W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis // *Am J Med Sci*. 1974. Vol. 268, N 6. P. 336–345. doi: 10.1097/00000441-197412000-00004
11. Garner A., Ashton N. Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review // *J R Soc Med*. 1979. Vol. 72, N 5. P. 362–365. doi: 10.1177/014107687907200510
12. Modi P., Arsiwalla T. Hypertensive Retinopathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
13. Fraser-Bell S., Symes R., Vaze A. Hypertensive eye disease: a review // *Clin Exp Ophthalmol*. 2017. Vol. 45, N 1. P. 45–53. doi: 10.1111/ceo.12905
14. Dziedziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy // *Med Sci Monit*. 2022. N 28. P. e935135. doi: 10.12659/MSM.935135
15. Karaca M., Coban E., Ozdem S., et al. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension // *Med Sci Monit*. 2014. N 20. P. 78–82. doi: 10.12659/MSM.889659
16. Liu M., Yi J., Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 1470320321995074. doi: 10.1177/1470320321995074
17. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M., et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension // *J Am Soc Nephrol*. 1996. Vol. 7, N 12. P. 2550–2558. doi: 10.1681/ASN.V7122550
18. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R., et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study // *Ophthalmology*. 2003. Vol. 110, N 4. P. 658–666. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01931-0
19. van den Born B.J., Hulsman C.A., Hoekstra J.B., et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review // *BMJ*. 2005. Vol. 331, N 7508. P. 73. doi: 10.1136/bmj.331.7508.7
20. Erden S., Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities // *Clin Exp Hypertens*. 2012. Vol. 34, N 6. P. 397–401. doi: 10.3109/10641963.2012.663028
21. Kabedi N.N., Mwanza J.C., Lepira F.B., et al. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients // *Cardiovasc J Afr*. 2014. Vol. 25, N 5. P. 228–232. doi: 10.5830/CVJA-2014-045
22. Del Brutto O.H., Mera R.M., Viteri E.M., et al. Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project // *Int J Cardiol*. 2016. N 218. P. 65–68. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.020
23. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013. Vol. 31, N 7. P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
24. Heitmar R., Varma C., De P., et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016. Vol. 254, N 11. P. 2257–2265. doi: 10.1007/s00417-016-3432-9
25. Wong T.Y., Klein R., Klein B., et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003. Vol. 44, N 11. P. 4644–4650. doi: 10.1167/iovs.03-0079
26. Feng X., Wang H., Kong Y., et al. Diagnosis of chronic stage of hypertensive retinopathy based on spectral domain optical coherence tomography // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020. Vol. 22, N 7. P. 1247–1252. doi: 10.1111/jch.13935
27. Di Marco E., Aiello F., Lombardo M., et al. A literature review of hypertensive retinopathy: systemic correlations and new technologies // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. Vol. 26, N 18. P. 6424–6443. doi: 10.26355/eurrev\_202209\_29742
28. Lee H.M., Lee W.H., Kim K.N., et al. Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: a 1-year longitudinal study // *Acta Ophthalmol*. 2018. Vol. 96, N 3. P. e386–e392. doi: 10.1111/aos.13521
29. Lim H.B., Lee M.W., Park J.H., et al. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study // *Am J Ophthalmol*. 2019. N 199. P. 167–176. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.016
30. Tan W., Yao X., Le T.T., et al. The Application of optical coherence tomography angiography in systemic hypertension: A meta-analysis // *Front Med (Lausanne)*. 2021. N 8. P. 778330. doi: 10.3389/fmed.2021.778330
31. Liu Y., Li J., Pan J., et al. Morphological changes in and quantitative analysis of macular retinal microvasculature by optical coherence tomography angiography in hypertensive retinopathy // *Hypertens Res*. 2021. Vol. 44, N 3. P. 325–336. doi: 10.1038/s41440-020-00583-0
32. Ding J., Wai K.L., McGeechan K., et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data // *J Hypertens*. 2014. Vol. 32, N 2. P. 207–215. doi: 10.1097/HJH.0b013e32836586f4
33. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., et al. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006. N 104. P. 98–107.
34. Yu T., Mitchel P., Berry G., et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension // *Arch Ophthalmol*. 1998. Vol. 116, N 1. P. 83–89. doi: 10.1001/archoph.116.1.83
35. Sabanayagam C., Lye W.K., Klein R., et al. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58, N 11. P. 2476–2485. doi: 10.1007/s00125-015-3717-2
36. von Hanno T., Bertelsen G., Sjolie A., et al. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromsø Eye Study // *Acta Ophthalmol*. 2014. Vol. 92, N 1. P. 40–46. doi: 10.1111/aos.12102
37. Барсуков А.В., Щербакова К.А., Мальцев Д.С., и др. Взаимосвязь показателей состояния сетчатки с другими органами изменениями при неосложненной гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26, № 4. С. 410–420. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420
38. Shirafkan A., Motahari M., Mojerlou M., et al. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patient

- with essential hypertension // *Singapore Med J*. 2009. Vol. 50, N 12. P. 1177–1183.
39. Yang J.Y., Yang X., Li Y., et al. Carotid Atherosclerosis, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Retinal Vessel Diameters: The Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 12. P. e0166993. doi: 10.1371/journal.pone.0166993
40. Cuspidi C., Macca G., Michev I., et al. Left ventricular concentric remodeling and extracardiac target organ damage in essential hypertension // *J Hum Hypertens*. 2002. Vol. 16, N 6. P. 385–390. doi: 10.1038/sj.jhh.1001420
41. Барсуков А.В., Щербачева К.А., Бурнашева М.А., и др. Гендерные особенности ретинальных показателей при неосложнённой гипертонической болезни // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 4. С. 24–30. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2500
42. Henderson A.D., Bruce B.B., Newman N.J., Bioussé V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke // *Rev Neurol Dis*. 2011. Vol. 8, N 1–2. P. 1–9.
43. French C., Cubbidge R.P., Heitmar R. The application of arterio-venous ratio (AVR) cut-off values in clinic to stratify cardiovascular risk in patients // *Ophthalmic Physiol Opt*. 2022. Vol. 42, N 4. P. 666–674. doi: 10.1111/opo.12967
44. Daholf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A meta-analysis of 109 treatment studies // *Am J Hypertens*. 1992. Vol. 5, N 2. P. 95–110. doi: 10.1093/ajh/5.2.95
45. Dolan E., Stanton A.V., Thom S., et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy // *J Hypertens*. 2009. Vol. 27, N 4. P. 876–885. doi: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62
46. Debbabi H., Bonnin P., Levy B.I. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients // *Am J Hypertens*. 2010. Vol. 23, N 10. P. 1136–1143. doi: 10.1038/ajh.2010.115
47. De Ciuceis C., Salvetti M., Rossini C., et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension // *J Hypertens*. 2014. Vol. 32, N 3. P. 565–574. doi: 10.1097/HJH.0000000000000067

## REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
6. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ). doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
7. Kryukov EV, Fursov AN, Potekhin NP, et al. Hypertensive crisis – clinical interpretation of the term. *Clinical Medicine*. 2021;99(2):146–149. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-2-146-149
8. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):7775–7785. doi: 10.1167/iovs.14-14915
9. Liebreich R. Ophthalmoskopischer befund bei morbus brightii. *Archiv für Ophthalmologie*. 1859;5:265–268. (In German).
10. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336–345. doi: 10.1097/00000441-197412000-00004
11. Garner A, Ashton N. Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review. *J R Soc Med*. 1979;72(5):362–365. doi: 10.1177/014107687907200510
12. Modi P, Arsiwalla T. Hypertensive Retinopathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
13. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):45–53. doi: 10.1111/ceo.12905
14. Dziedzic J, Zaleska-Zmijewska A, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935135. doi: 10.12659/MSM.935135
15. Karaca M, Coban E, Ozdem S, et al. The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension. *Med Sci Monit*. 2014;20:78–82. doi: 10.12659/MSM.889659
16. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2021;22(1):1470320321995074. doi: 10.1177/1470320321995074
17. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2550–2558. doi: 10.1681/ASN.V7122550
18. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. 2003;110(4):658–666. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01931-0
19. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7508):73. doi: 10.1136/bmj.331.7508.73
20. Erden S, Bicakci E. Hypertensive retinopathy: incidence, risk factors, and comorbidities. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(6):397–401. doi: 10.3109/10641963.2012.663028
21. Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, et al. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(5):228–232. doi: 10.5830/CVJA-2014-045
22. DelBrutto OH, Mera RM, Viteri EM, et al. Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project. *Int J Cardiol*. 2016;218:65–68. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.020
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
24. Heitmar R, Varma C, De P, et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(11):2257–2265. doi: 10.1007/s00417-016-3432-9
25. Wong TY, Klein R, Klein B, et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4644–4650. doi: 10.1167/iovs.03-0079
26. Feng X, Wang H, Kong Y, et al. Diagnosis of chronic stage of hypertensive retinopathy based on spectral domain optical coherence tomography. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1247–1252. doi: 10.1111/jch.13935
27. Di Marco E, Aiello F, Lombardo M, et al. A literature review of hypertensive retinopathy: systemic correlations and new technologies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(18):6424–6443. doi: 10.26355/eurrev\_202209\_29742
28. Lee HM, Lee WH, Kim KN, et al. Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: a 1-year longitudinal study. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):e386–e392. doi: 10.1111/aos.13521

29. Lim HB, Lee MW, Park JH, et al. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol.* 2019;199:167–176. doi: 10.1016/j.ajo.2018.11.016
30. Tan W, Yao X, Le TT, et al. The Application of optical coherence tomography angiography in systemic hypertension: A meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:778330. doi: 10.3389/fmed.2021.778330
31. Liu Y, Li J, Pan J, et al. Morphological changes in and quantitative analysis of macular retinal microvasculature by optical coherence tomography angiography in hypertensive retinopathy. *Hypertens Res.* 2021;44(3):325–336. doi: 10.1038/s41440-020-00583-0
32. Ding J, Wai KL, McGeechan K, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens.* 2014;32(2):207–215. doi: 10.1097/HJH.0b013e32836586f4
33. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:98–107.
34. Yu T, Mitchel P, Berry G, et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(1):83–89. doi: 10.1001/archoph.116.1.83
35. Sabanayagam C, Lye WK, Klein R, et al. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis. *Diabetologia.* 2015;58(11):2476–2485. doi: 10.1007/s00125-015-3717-2
36. von Hanno T, Bertelsen G, Sjolie A, et al. Retinal vascular calibers are significantly associated with cardiovascular risk factors: the Tromso Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(1):40–46. doi: 10.1111/aos.12102
37. Barsukov AV, Shcherbakova KA, Maltsev DS, et al. The relationship of the state of the retinal with other organ changes with uncomplicated hypertension. *Arterial Hypertension.* 2020;26(4):410–420. (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-410-420
38. Shirafkan A, Motahari M, Mojerlou M, et al. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patient with essential hypertension. *Singapore Med J.* 2009;50(12):1177–1183.
39. Yang JY, Yang X, Li Y, et al. Carotid Atherosclerosis, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Retinal Vessel Diameters: The Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0166993. doi: 10.1371/journal.pone.0166993
40. Cuspidi C, Macca G, Michev I, et al. Left ventricular concentric remodeling and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16(6):385–390. doi: 10.1038/sj.jhh.1001420
41. Barsukov AV, Shcherbakova KA, Burnasheva MA, et al. Gender characteristics of retinal parameters in uncomplicated hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):24–30. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2500
42. Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011;8(1–2):1–9.
43. French C, Cubbidge RP, Heitmar R. The application of arterio-venous ratio (AVR) cut-off values in clinic to stratify cardiovascular risk in patients. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2022;42(4):666–674. doi: 10.1111/opo.12967
44. Daholf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens.* 1992;5(2):95–110. doi: 10.1093/ajh/5.2.95
45. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens.* 2009;27(4):876–885. doi: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62
46. Debbabi H, Bonnin P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1136–1143. doi: 10.1038/ajh.2010.115
47. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):565–574. doi: 10.1097/HJH.0000000000000067

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.11.2022

Статья опубликована / Article published: 11.01.2023