

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

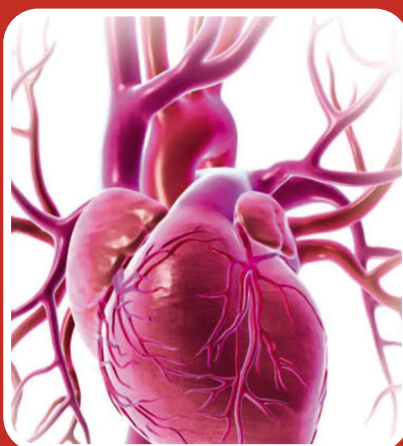
Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

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

Том 14 №2 | 2023
Vol.



◆ НАРУШЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



◆ КОМОРБИДНОСТЬ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

◆ МИКСОМА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

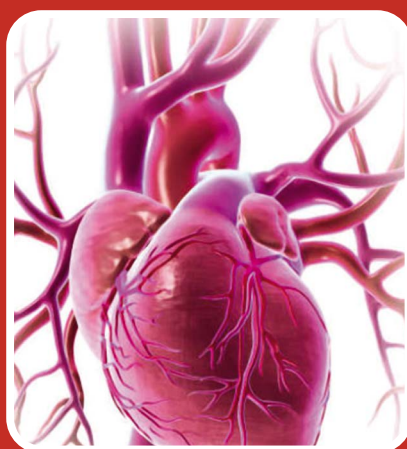


Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

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

Vol. 14 №2 | 2023



- ◆ VIOLATION OF CONTRACTILE FUNCTION
IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
- ◆ COMORBIDITY OF CHRONIC HEART
FAILURE
- ◆ LEFT ATRIAL MYXOMA



РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

CardioСоматика

Том 14 №2

2023

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

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

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
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
Галаявич 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: 8500 экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS

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

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

РЕДАКЦИЯ:

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

E-mail: cs@eco-vector.com

Зав. редакцией:
Екатерина С. Мищенко

Литературный редактор-корректор:
Анастасия С. Островская

Дизайн и вёрстка:
Лариса А. 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

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru



© ООО «Эко-Вектор», 2023



PocoCKP Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

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

CardioSomatics

Vol. 14 No.2

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2023

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: 8500 copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory for all published articles

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

EDITORIAL OFFICE:

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

E-mail: cs@eco-vector.com

Executive Editor:

Ekaterina S. Mischenko

Literary Editor-proofreader:

Anastasia S. Ostrovskaya

Design and layout:

Larisa A. Minchenko

PUBLISHER:

Eco-Vector LLC

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,
Saint Petersburg, Russia

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7 (812) 648-83-67

E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department

E-mail: sales@omnidoc.ru

Subscription:

subscribe@omnidoc.ru



© Eco-Vector, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.А. Шамбатов, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.Ф. Гришина, Е.В. Кудряцева

Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3*: одномоментное исследование 81

ОБЗОРЫ

В.Н. Ларина, Е.С. Щербина, В.В. Дрютова, В.Г. Ларин

Коморбидность хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы 93

В.А. Сергеева

Скрытые (добавленные) сахара и явные риски для сердечно-сосудистой системы: обзор литературы 105

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.Р. Анохина, Г.В. Матюшин, С.А. Устюгов, Е.И. Харьков, Е.А. Савченко, П.Н. Власов, В.В. Охримчук, В.В. Скоробогатов, Е.В. Попова, Э.Б.о. Караев, Н.И. Цибульская, Е.И. Рябков

Спонтанная диссекция передней коронарной межжелудочковой артерии у молодой женщины в поздний послеродовой период: клинический случай..... 115

О.А. Фомина, К.Г. Переверзева

Трудности электрокардиографической диагностики гиперкалиемии и острого коронарного синдрома: клинический случай..... 123

С.В. Алексеева, А.А. Лисеев, Н.С. Третьякова

Миксома левого предсердия — сложности диагностики и определения тактики лечения у пациентки пожилого возраста: клинический случай 131

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

<i>Muraz A. Shambatov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina F. Grishina, Elena V. Kudryavtseva</i> Remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and polymorphism rs5918 of the <i>ITGB3</i> gene: cross-sectional study	81
--	----

REVIEWS

<i>Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina, Valeria V. Dryutova, Vladimir G. Larin</i> Comorbidity of chronic heart failure and osteoporosis: literature review	93
<i>Victoria A. Sergeeva</i> Hidden (added) sugar and clear cardiovascular risk: literature review.....	105

CASE REPORTS

<i>Alena R. Anokhina, Gennady V. Matyushin, Sergei A. Ustyugov, Evgeny I. Kharkiv, Evgeny A. Savchenko, Petr N. Vlasov, Vadim V. Okhrimchuk, Valentin V. Skorobogatov, Ekaterina V. Popova, Elnur B. Karaev, Natalya I. Tsibulskaya, Evgeny I. Ryabkov</i> Spontaneous anterior coronary interventricular artery dissection in a young woman in the late postpartum period: clinical case.....	115
<i>Olga A. Fomina, Kristina G. Pereverzeva</i> Difficulties in electrocardiographic diagnosis of hyperkalemia and acute coronary syndrome: clinical case	123
<i>Sofya V. Alexeeva, Alexey A. Liseev, Natalya S. Tretyakova</i> Left atrial myxoma — difficulties in diagnosis, determination of treatment tactics in an older patient: clinical case.....	131

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3*: одномоментное исследование

М.А. Шамбатов¹, Н.В. Изможерова^{1,2}, А.А. Попов^{1,2}, И.Ф. Гришина¹, Е.В. Кудрявцева¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;² Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить особенности диастолической функции миокарда у женщин в поздней постменопаузе с полиморфными вариантами гена интегрин β_3 (*ITGB3*) и артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В одномоментное исследование были включены 97 женщин, находящихся в постменопаузе, средний возраст которых составил 67 (65÷70) лет, продолжительность менопаузы — 18 (16÷21) лет. Всем пациенткам проведено молекулярно-генетическое исследование — анализ полиморфизма T1565C гена *ITGB3* (rs5918). Участницы исследования с гомозиготным полиморфным вариантом ТТ *ITGB3* составили группу 1, во 2-ю группу включали пациенток, имеющих аллель С (генотипы ТС и СС). Всем женщинам проводили стандартное трансторакальное эхокардиосканирование и оценку диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по трансмитральному потоку. Классифицировали диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ по 3 типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный.

Результаты. Гомозиготный аллельный вариант ТТ выявлен у 65 (67%), гетерозиготный ТС — у 29 (30%), гомозиготный полиморфный вариант СС — у 3 (3%) пациенток. Нарушение ДД ЛЖ имело место у всех пациенток, включённых в исследование. Среди женщин с аллельным вариантом ТТ гена *ITGB3* ДД ЛЖ по ригидному типу диагностирована у 34 (52%), в 31 (48%) случае выявлен её псевдонормальный вариант. Среди носительниц аллеля С (генотипы ТС и СС) статистически значимо чаще регистрировали псевдонормальный вариант диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,01$), который встречался у 20 (62 %) пациенток, ещё у 12 (38%) зафиксирован ригидный тип ДД ЛЖ. При этом ни в одном случае не выявлена ДД ЛЖ ригидного типа. Кальцификация створок митрального и аортального клапана диагностирована в 24 (37%) случаях в группе 1 и у 9 (28%) пациенток группы 2 ($p=0,68$). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 34 (52%) случаях в группе 1 и в 16 (50%) случаях — в группе 2 ($p=0,31$), различия статистически не значимы.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о значимом вкладе полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* в развитие ремоделирования миокарда и ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность; сохранная фракция выброса; трансторакальная эхокардиография; интегрин β_3 .

Как цитировать:

Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Кудрявцева Е.В. Ремоделирование левых камер сердца и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и полиморфизмом rs5918 гена *ITGB3*: одномоментное исследование // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 81–92. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and polymorphism rs5918 of the *ITGB3* gene: cross-sectional study

Muraz A. Shambatov¹, Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, Artem A. Popov^{1,2}, Irina F. Grishina¹, Elena V. Kudryavtseva¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify diastolic myocardial function features in late postmenopausal women with polymorphic variants of the integrin beta-3 (*ITGB3*) gene and arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional study enrolled 97 postmenopausal women, with a median age of 67 (65÷70) years. The duration of menopause was 18 (16÷21) years. Molecular genetic studies to assess *ITGB3* (rs5918) T1565C polymorphism were performed. The study participants with the homozygous TT *ITGB3* polymorphic variant comprised group 1, whereas group 2 included patients with the C allele (TC and CC genotypes). All patients underwent standard transthoracic echocardiography and assessment of left ventricular (LV) diastolic function by transmitral flow. LV diastolic dysfunction was classified into rigid, pseudonormal, and restrictive.

RESULTS: Homozygous allelic variant TT was detected in 65 (67%) patients, heterozygous TC in 29 (30%), and homozygous polymorphic variant CC in 3 (3%). LVDD occurred in all patients included in the study. Among patients with the TT allelic variant of *ITGB3*, rigid LVDD was diagnosed in 34 (52%), and its pseudo-normal variant was detected in 31 (48%). Among TC and CC genotypes of C allele carriers, a pseudo-normal variant of LVDD ($p < 0.01$), which occurred in 20 (62%) patients, was statistically significantly more frequently recorded, and 12 (38%) patients had a rigid type of LVDD. In addition, a rigid type LVDD was not detected in any case. Calcification of the mitral and aortic valve leaflets was detected in 24 (37%) cases in group 1 and in 9 (28%) patients in group 2 ($p = 0.68$). In fibrous rings, calcifications were found in 34 (52%) patients in group 1 and 16 (50%) in group 2 ($p = 0.31$), and the differences were not statistically significant.

CONCLUSION: This study presents a significant contribution of the rs5918 polymorphism of *ITGB3* in the development of myocardial remodeling and LVDD in postmenopausal women.

Keywords: diastolic heart failures; heart failure; preserved ejection fraction heart failure; transthoracic echocardiography; integrin beta-3.

To cite this article:

Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, Grishina IF, Kudryavtseva EV. Remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension and polymorphism rs5918 of the *ITGB3* gene: cross-sectional study. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):81–92.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS340870>

Received: 21.04.2023

Accepted: 23.06.2023

Published: 10.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) — это нарушение наполнения левого желудочка в диастолу вследствие снижения релаксации и повышения жёсткости его миокарда [1]. ДД ЛЖ — ведущее патогенетическое звено хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [2, 3]. ДД является значимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий [3]. ДД миокарда тесно связана с эндотелиальным ремоделированием [4, 5]. Причины ремоделирования эндотелия многочисленны, одно из вероятных патогенетических звеньев, обуславливающих нарушение функции эндотелия, это патология интегрин β_3 (CD-61).

Полиморфизм T1565C (Leu59Pro) гена *ITGB3* (rs5918) ассоциирован с рядом сердечно-сосудистых заболеваний. На мембране тромбоцитов *ITGB3* образует комплекс с гликопротеином IIb, представляющим собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора фон Виллебранда и фибронектина. Замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 1565 гена *ITGB3* (17q21.32) приводит к замещению лейцина пролином в аминокислотной цепи, в результате чего изменяются биохимические свойства белка *ITGB3*, что ассоциировано с увеличением риска кардиоваскулярных событий [6–8].

Интегрины — группа трансмембранных белков, опосредующих межклеточные взаимодействия по типу клетка–клетка и клетка–матрикс. В настоящее время известно не менее 8 бета- (β) и 18 альфа- (α) субъединиц интегрин, формирующих более 20 различных видов интегринов [9, 10]. Наиболее распространённый интегрин — β_3 — экспрессируется почти на всех клетках мезенхимального происхождения, в том числе на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и тромбоцитах, способен связываться со многими лигандами и белками внеклеточного матрикса: фибронектином, остеопонтином, фибриногеном и фактором фон Виллебранда [11–14]. Методом гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия мРНК белка *ITGB3* в тканях сердца и тканях, содержащих большое количество фибробластов. При этом установлена высокая интенсивность экспрессии РНК α_v -интегрин в кардиомиоцитах, тогда как экспрессия мРНК *ITGB3* в кардиомиоцитах умеренна. Следовательно, интегрин $\alpha_v\beta_3$ экспрессируется не только фибробластами, но и кардиомиоцитами [14, 15]. Мембранный *ITGB3*, содержащийся в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах, способен связывать остеопонтин, являющийся молекулой, регулирующей ремоделирование клеток, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса [16, 17]. Увеличение числа фибробластов и клеточного матрикса приводит к нарушению диастолической функции [18]. Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типа, взаимодействуя с *ITGB3*, ингибируют вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, а также обуславливают деградацию коллагена [19].

Патология *ITGB3* индуцирует изменения в числе, фенотипе и хоминге эндотелиальных клеток-предшественников, влияя на репаративную способность эндотелиальных клеток клапанных структур, что может привести к кальцинозу аортального клапана [20]. Отмечена высокая экспрессия интегрин β_3 у мышей с надклапанным аортальным стенозом, при этом ингибирование β_3 уменьшает стенозирование аорты и аортального клапана. Ингибирование *ITGB3* улучшает выживаемость мышей [21]. Отмечено повышение интенсивности экспрессии *ITGB3* после инфаркта миокарда, ассоциированное с патологическим ремоделированием миокарда ЛЖ [22]. Профиль и роль интегринов в сердечном фиброзе могут зависеть от основного патологического состояния. Учитывая их локализацию на клеточной поверхности и доступность низкомолекулярных ингибиторов, интегрины могут оказаться привлекательными терапевтическими мишенями для пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с выраженным фиброзным ремоделированием [20]. Полиморфизм T1565C гена *ITGB3* связан с гиперэкспрессией VEGFR-2 на эндотелиоцитах и нарушением их функции [22].

Цель исследования — определить особенности ремоделирования левых камер сердца и диастолической функции миокарда у женщин в поздней постменопаузе с различными полиморфными вариантами гена интегрин β_3 (*ITGB3*) и артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения

В исследование включены 97 пациенток с артериальной гипертензией, последовательно обратившиеся за медицинской помощью в поликлинику Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН (Екатеринбург).

Продолжительность исследования

Включение пациенток в исследование проводилось в период с октября 2020 по февраль 2023 года.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- постменопауза продолжительностью не менее 5 лет;
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- артериальная гипертензия.

Критерии не включения:

- наличие искусственного водителя ритма;
- сердечная недостаточность III и IV функционального класса по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);

- признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания;
- перенесённый острый инфаркт миокарда или выявление зон гипокинезии при эхокардиографии;
- реваскуляризация коронарных артерий и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерий исключения: отказ от участия в исследовании.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемый (экспериментальный) диагностический метод

Исследуемый метод представляет собой стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режиме на аппарате «Mindray M7» (Китай). Измерения размеров и объёмов левых камер сердца, ФВ и массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества. Оценка сократительной функции миокарда ЛЖ осуществляли по методу Simpson в 4- и 2-камерной апикальной позиции в В-режиме.

Нами не проводилось сравнение вышеуказанного метода исследования с другими методами, проведена оценка эхокардиографических параметров у пациенток с различными аллельными вариантами гена *ITGB3*.

Регистрация результатов применения диагностических тестов

Трансторакальное эхокардиосканирование всем пациенткам проведено одним и тем же специалистом. Специалист, оценивающий результаты исследуемого диагностического метода, не имел доступа к клиническим данным пациентов.

Исходы исследования

Конечной точкой исследования послужило выявление ДД и структурно-геометрического варианта ремоделирования миокарда.

Методы регистрации исходов

Сбор анамнеза произведён по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Всем пациенткам проводили стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режиме. Измерения размеров и объёмов левых камер сердца, ФВ и ММ ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества [1, 23]. Оценка сократительной функции миокарда ЛЖ осуществляли по методу Simpson в 4- и 2-камерной апикальной позиции в В-режиме [1, 23].

Состояние левого предсердия (ЛП) оценивали по максимальному переднезаднему размеру (ПЗР) ЛП (верхняя граница нормы — до 40 мм), площади ЛП (критерий нормы — до 20 см²) и объёму полости ЛП (норма — от 8 до 40 см³).

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{ППТ тела (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [14].

Нормальные значения ИММ ЛЖ для мужчин составляют ≤ 115 , для женщин — ≤ 95 г/м². Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определяется по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДРЛЖ} [1, 23],$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки, измеренная в диастолу, ТЗСд — толщина задней стенки, измеренная в диастолу, КДРЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ.

При определении структурно-геометрических вариантов ремоделирования ЛЖ использовали классификацию, предложенную А. Gopal [24]. У пациенток с нормальным ИММ ЛЖ выделяли 2 типа геометрии ЛЖ:

- нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС $\leq 0,42$;
- концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ при ОТС $> 0,42$.

У пациенток со значениями ИММ ЛЖ, превышающими 95 г/м², определяли кон- (при ОТС $\geq 0,42$) и эксцентрический (при ОТС $\leq 0,42$) тип гипертрофии ЛЖ [24].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по показателям максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е') и предсердной систолы (А'), а также времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [3, 25].

Классифицировали ДД миокарда ЛЖ по 3 типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный, которые определяли по следующим параметрам:

- по размерам левого предсердия в В-режиме;
- по соотношению Е/А, где пик Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, пик А — скорость в позднюю диастолу (см/с) в импульсно-волновом режиме;
- по соотношению е'/а', где пик е' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, пик а' — скорость движения в позднюю диастолу в режиме тканевой доплерографии;
- по интегральному эхокардиографическому соотношению Е/е' [3, 25].

Нормальная функция характеризовалась преобладанием раннего наполнения ($E > A$) при возрасте пациента менее 45 лет и отсутствии структурных изменений сердца. Диастолическая дисфункция 1-й степени (нарушенное расслабление ЛЖ) выявлялась, когда фиксировали $E \leq A$ (давление наполнения ЛЖ, как правило, нормальное или незначительно повышено). Диастолическую дисфункцию 2-й степени (псевдонормальный

тип) диагностировали при наличии структурных изменений сердца (*гипертрофия, дилатация ЛЖ, увеличение объёма ЛП*), снижении ФВ либо у пациентов старше 65 лет, когда $E > A$ и $DT < 200$ мс. Диастолическую дисфункцию 3-й степени (рестриктивный тип) определяли при наличии структурных изменений сердца, когда отношение $E/A > 2$ [3, 25].

Для проведения молекулярно-генетического анализа были использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизм T1565C (rs5918) гена *ITGB3* оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT). Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с этилендиаминтриуксусной кислотой) выделена с помощью набора «РеалБест ГенМаг» (Вектор-Бест, Россия). Амплификацию выполняли на амплификаторе детектирующем «ДТпрайм» (ДНК-Технология, Россия).

Анализ в подгруппах

В результате исследования генетического полиморфизма определились 3 варианта генотипов: ТТ, ТС, СС. В зависимости от выявленного генотипа пациенток разделили на группы:

- участницы исследования с гомозиготным полиморфным вариантом ТТ *ITGB3* (группа 1);
- пациентки, имеющие аллель С (генотипы ТС и СС; группа 2).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ (заседание № 6 от 18.09.2020).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA v. 13.0» (StatSoft Inc., США). Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах ($Q1 \div Q3$). Различия оценивали с использованием критериев Манна–Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавали значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Характеристика пациенток, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Распределение частот аллелей полиморфных локусов rs5918 в выборке подчинялось закону Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,01$; $p=0,99$). Расчёт производили посредством использования онлайн-калькулятора (<https://gene-calc.pl/>). На 1-м этапе исследования было оценено распределение частот полиморфных вариантов генов интегрин *ITGB3* T1565C среди участниц исследования. Гомозиготный полиморфный вариант ТТ выявлен у 65 (67%) пациенток, гетерозиготный вариант ТС гена интегрин *ITGB3*, ассоциированного с повышенным риском тромботических осложнений, обнаружен у 29 (30%) пациенток, гомозиготный полиморфный вариант СС, связанный с высоким риском развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний, выявлен у 3 (3%) пациенток.

Медиана индексированного объёма ЛП в 1-й группе составила $40,1 (26,6 \div 45,0)$ мл/м², во 2-й группе — $41,3 (31,5 \div 45,0)$ мл/м². Переднезадний размер ЛП у пациенток 1-й группы составил $45,0 (38,0 \div 49,0)$, у группы контроля — $41,0 (35,0 \div 49,0)$ мм. Пиковая скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ (Е) в 1-й группе была равна $65,0 (54,0 \div 74,0)$, во 2-й группе — $65 (58,0 \div 74,0)$ см/с. Пиковая скорость позднедиастолического наполнения ЛЖ (А) в 1-й группе составила $75,75 (67,0 \div 91,0)$, а в группе пациенток-носительниц аллеля С в гене *ITGB3* — $77 (58,0 \div 95,0)$ см/с (табл. 2).

Отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ (Е) к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ (А) в 1-й группе было равно $0,8 (0,65 \div 1,0)$, во 2-й — $0,97 (0,7 \div 1,09$; $p < 0,01^*$).

Значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца (e') среди пациенток с гомозиготным вариантом ТТ в гене *ITGB3* — $6,9 (5,8 \div 7,3)$, среди пациенток с полиморфными вариантами ТС и СС — $8,1 (7,7 \div 9,6)$, ($p < 0,01$). Значения интегрального эхокардиографического соотношения E/e' в 1-й группе равны $10,0 (7,5 \div 11,3)$, во 2-й группе — $11,0 (10,0 \div 13,4)$ ($p < 0,01$). Время замедления потока раннедиастолического наполнения левого желудочка в группе 1 — $200,0 (185,0 \div 240,0)$, в группе 2 — $200 (160,0 \div 220,0)$ мс.

Величины показателей, характеризующих жёсткость миокарда ЛЖ, в исследуемых группах, не имели статистически значимых различий. Так, в группе 1 конечно-диастолическое давление составило $7,99 (6,08 \div 9,42)$, а в группе 2 — $7,19 (5,97; 10,31)$ мм рт.ст. Конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ в 1-й группе достигало $7,20 (6,11 \div 9,97)$, в группе 2 — $6,71 (4,73 \div 8,81)$ дин./см².

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с генотипом ТТ *ITGB3* установлено, что 15 (23%) пациенток имели нормальную геометрию (НГ) ЛЖ, в 7 (11%) случаях установлено концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ, в 18 (28%) случаях установлена концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ, в

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Вся выборка (n=97)	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=32)	p
<i>Общее</i>				
Возраст, лет	67 (65÷70)	67 (64÷70)	67 (65÷71)	0,24
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16÷21)	18 (16÷21)	18 (15÷22)	0,74
<i>Масса тела</i>				
Индекс массы тела, ИМТ, кг/м ²	29,08 (26,20÷32,40)	28,82 (26,20÷32,18)	29,08 (26,20÷32,40)	0,54
Нормальная масса тела (18,5 кг/м ² ≤ ИМТ <25,0 кг/м ²), n (%)	13 (13)	9 (14)	4 (12,5)	χ ² =0,02 df=2 p=0,89
Избыточная масса тела (25,0 кг/м ² ≤ ИМТ <30,0 кг/м ²), n (%)	44 (45)	31 (48)	13 (41)	χ ² =0,19 df=2 p=0,66
Ожирение 1-й степени (30,0 кг/м ² ≤ ИМТ <35,0 кг/м ²), n (%)	24 (24)	14 (21)	10 (31)	χ ² =0,63 df=2 p=0,43
Ожирение 2-й степени (35,0 кг/м ² ≤ ИМТ <40,0 кг/м ²), n (%)	12 (12)	8 (12)	4 (12,5)	χ ² =0,09 df=2 p=0,76
Ожирение 3-й степени (ИМТ ≥40,0 кг/м ²), n (%)	4 (4)	3 (5)	1 (3)	χ ² =0,04 df=2 p=0,85
<i>Стадия гипертонической болезни, n (%)</i>				
I	3 (3)	3 (5)	0 (0)	χ ² =0,37 df=2 p=0,54
II	34 (35)	20 (30)	14 (44)	χ ² =1,07 df=2 p=0,30
III	60 (62)	42 (65)	18 (56)	χ ² =0,33 df=2 p=0,57
<i>Степень артериальной гипертензии, n (%)</i>				
1-я	17 (17)	10 (15)	7 (22)	χ ² =0,26 df=2 p=0,61
2-я	34 (35)	23 (35)	11 (34)	χ ² =0,01 df=2 p=0,90
3-я	46 (47)	32 (50)	14 (44)	χ ² =0,08 df=2 p=0,77
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (21)	10 (15)	10 (31)	χ ² =3,16 df=2 p=0,07
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (9)	6 (9)	3 (9)	χ ² =0,12 df=2 p=0,73
Хроническая сердечная недостаточность, ХСН, n (%)	38 (39)	25 (38)	13 (41)	χ ² =0,04 df=2 p=0,84

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включённых в исследование. Окончание
Table 1. Characteristics of patients included in the study. Ending

Стадия ХСН, n (%)				
I	18 (19)	13 (20)	5 (16)	$\chi^2=0,06$ df=2 $p=0,81$
IIA	20 (21)	12 (18)	8 (25)	$\chi^2=0,23$ df=2 $p=0,53$
IIB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Функциональный класс (ФК) ХСН, n (%)				
I	11 (11)	6 (9)	5 (16)	$\chi^2=0,35$ df=2 $p=0,55$
II	20 (21)	13 (20)	7 (21)	$\chi^2=0,03$ df=2 $p=0,96$
III	7 (5)	6 (9)	1 (3)	$\chi^2=0,46$ df=2 $p=0,50$
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Таблица 2. Морфофункциональные параметры диастолической функции левого желудочка у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Table 2. Morphofunctional parameters of left ventricular diastolic function in female patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene

Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	p
ПЗР ЛП, мм	45,0 (38,0÷49,0)	41,0 (35,0÷49,0)	0,2
Индексированный объём ЛП, мл/м ²	40,1 (26,6÷45,0)	41,3 (31,5÷45,0)	0,51
Е, см/с	65,0 (54,0÷74,0)	65,0 (58,0÷74,0)	0,81
А, см/с	75,7 (67,0÷91,0)	77,0 (58,0÷95,0)	0,28
Е/А	0,8 (0,65÷1,0)	0,97 (0,7÷1,09)	<0,01*
е'	6,9 (5,8÷7,3)	8,1 (7,7÷9,6)	<0,01*
Е/е'	10,0 (7,5÷11,3)	11,0 (10,0÷13,4)	<0,01*
DT, мс	200,0 (185,0÷240,0)	200 (160,0÷220,0)	0,15
КДД, мм рт.ст	7,99 (6,08÷9,42)	7,19 (5,97÷10,31)	0,47
КДНС, дин./см ²	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,59
ФВ, %	67,00 (60,00÷70,00)	69,50 (64,50÷72,00)	0,06

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1÷Q3). * Обозначены значения $p < 0,01$.

КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, ФВ — фракция выброса, А — пиковая скорость позднедиастолического наполнения левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости позднедиастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (Q1÷Q3). * p -values <0.01 are indicated. КДД — end-diastolic pressure, КДНС — end-diastolic tension of the left ventricular wall, ЛП — left atrium, ПЗР — anteroposterior size, ФВ — ejection fraction, А — peak late-diastolic filling rate of the left ventricle, DT — deceleration time of early diastolic filling, Е — peak velocity of early diastolic filling of the left ventricle, е' — early diastolic velocity of the mitral annulus, Е/А — ratio of peak velocity of early diastolic filling of the left ventricle to peak velocity of late diastolic filling of the left ventricle, Е/е' — is an indicator of the filling pressure of the left ventricle.

Таблица 3. Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка
Table 3. The frequency of detection of morphometric variants of left ventricular myocardial remodeling

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=97)	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	χ^2 ; p
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	28 (29)	15 (23)	13 (41)	3,13; 0,08
КР ЛЖ, n (%)	10 (10)	7 (11)	3 (9)	0,05; 0,83
КГ ЛЖ, n (%)	24 (25)	18 (28)	6 (19)	0,95; 0,33
ЭГ ЛЖ, n (%)	35 (36)	25 (38)	10 (31)	0,49; 0,48

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа (n) и %. КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЛЖ — левый желудочек, НГ — нормальная геометрия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Note. Data are presented as absolute value and %. КР — concentric remodeling, КГ — concentric hypertrophy, ЛЖ — left ventricle, НГ — normal geometry, ЭГ — eccentric hypertrophy.

25 (38%) случаях — эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ (табл. 3). Среди пациенток с генотипом ТС/СС *ITGB3* НГ ЛЖ установлена в 13 (41%) случаях, в 3 (9%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 6 (19%) — КГ ЛЖ и в 10 (11%) — ЭГ ЛЖ; различия между группами не значимы (табл. 3).

Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у всех пациенток, включённых в исследование. Среди женщин с полиморфным вариантом ТТ гена *ITGB3* ДД ЛЖ ригидного типа установлена у 40 (61,5%) человек, в 25 (38,5%) случаях наблюдали псевдонормальный вариант ДД. Среди носительниц аллеля С гена *ITGB3* статистически значимо чаще обнаруживался псевдонормальный тип ДД ЛЖ ($p < 0,01$), который встречался у 12 из 32 (37,5%) пациенток, у 20 из 32 (62,5%) зарегистрирован ригидный тип ДД, различия между группами статистически не значимы ($\chi^2=0,02$; $p=0,90$). При этом ни в одном случае не зафиксирован рестриктивный вариант ДД ЛЖ (рис. 1).

Следует отметить, что при схожести эхокардиографических параметров при условии наличия нормальной ФВ ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, носительницы аллеля С гена *ITGB3* имели более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ, чем пациентки с гомозиготным полиморфизмом ТТ гена *ITGB3*.

Кальцификация створок митрального и аортального клапана зарегистрирована в 24 (37%) случаях в группе 1 и у 9 (28%) пациенток группы 2 (табл. 4). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 34 (52%) случаях в группе 1 и в 16 (50%) — в группе 2; различия статистически не значимы (см. табл. 4).

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Современная женщина значительную часть жизни проводит в постменопаузе [26]. ДД ЛЖ широко распространена среди женщин постменопаузального периода. Она обуславливает развитие ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ [26].

Таблица 4. Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с полиморфными вариантами гена *ITGB3*
Table 4. Calcification of heart valves and fibrous rings in patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene

Показатель	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=32)	χ^2 ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	24 (37)	9 (28)	0,75; 0,38
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	34 (52)	16 (50)	0,05; 0,83

Обсуждение основного результата исследования

Влияние артериальной гипертензии на развитие ремоделирования миокарда и ДД у женщин постменопаузального периода изучено достаточно подробно. В нашем исследовании у пациенток с аллельными вариантами Т и С rs5918 гена *ITGB3* не зафиксировано значимых различий в клинической характеристике артериальной гипертензии и частоте ассоциированных клинических состояний. Тем не менее выявление молекулярных механизмов, активируемых при компенсаторной гипертрофии, и понимание их клинического значения обеспечивает необходимость поиска мишеней для таргетной терапии, которая будет способствовать предотвращению патологического ремоделирования миокарда, являющегося одним из основных патогенетических звеньев ХСН с сохранённой ФВ [26, 27].

Активация *ITGB3* может иметь решающее значение в развитии гипертрофии миокарда камер сердца и ремоделировании гипертрофированных кардиомиоцитов [28]. Также *ITGB3* играет критическую роль в клеточной адгезии и функционировании нескольких типов клеток [29], а экспрессия ключевых профибротических маркёров в миокарде подавляется в отсутствии экспрессии *ITGB3* [30].

Интегральное эхокардиографическое соотношение E/e' — высокочувствительный маркёр давления наполнения ЛЖ. При $9 < E/e' < 15$ высока вероятность повышения давления наполнения в ЛЖ. Величина $E/e' > 15$ считается высокоспецифичной для повышения давления наполнения в ЛЖ. В нашем исследовании значения E/e' у пациенток с гомозиготным вариантом ТТ 1565 гена

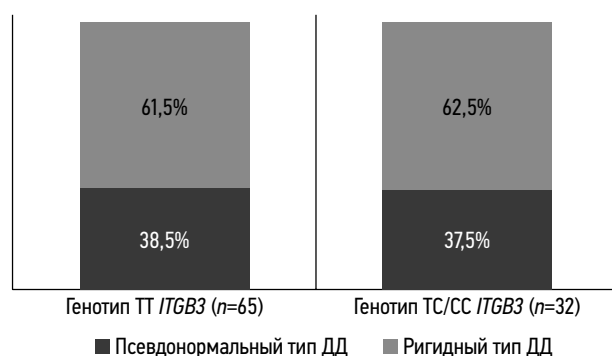


Рис. 1. Частота выявления различных типов диастолической дисфункции (ДД) у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*.

Fig. 1. Frequency of different types of diastolic dysfunction (ДД) detected in female patients with various polymorphic variants of the *ITGB3* gene.

интегрин β_3 были статистически значимо выше, чем у пациенток с вариантами ТС и СС *ITGB3*, что свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии полиморфизма rs5918 на развитие ДД миокарда ЛЖ.

Более высокая частота развития псевдонормальной ДД пациенток с вариантами ТС и СС *ITGB3* говорит о значимой роли носительства аллеля С в нарушении диастолической функции ЛЖ.

Отсутствие случаев рестриктивной ДД у пациенток позволяет сделать вывод о благоприятном прогнозе относительно прогрессирования ХСН у женщин, последовательно обратившихся к кардиологу в амбулаторных условиях.

Интерес представляет и влияние генетических факторов на развитие кальцификации клапанов сердца. Исследования в этой области малочисленны и содержат противоречивые сведения [31, 32]. Кальцификация клапанных структур сердца достаточно часто обнаруживается при стандартном трансторакальном эхокардиографическом исследовании женщин в постменопаузальном периоде. Кальцификаты возникают в местах наибольшей нагрузки на клапаны сердца в области их основания и в прилежащих участках створок, а также в местах существующего хронического воспаления на клапане, исходом чего могут оказаться склероз и образование кальцинатов [33].

Ограничения исследования

К преимуществам исследования следует отнести однородность группы пациенток, включённых в исследование: небольшой разброс значений возраста и продолжительности постменопаузы, отсутствие различий в степени артериальной гипертензии и стадии гипертонической болезни. Также к преимуществам необходимо отнести наличие данных лабораторных и инструментальных обследований у всех участниц исследования. Основные ограничения исследования связаны с размером выборки и дизайном исследования. Возможное увеличение мощности исследования

могло бы способствовать получению новых ассоциаций. При одномоментном исследовании сложно определить, какие именно факторы влияют на полученные результаты. Также одномоментное исследование не позволяет учесть все возможные внешние факторы, которые могут повлиять на его результаты. Кроме того, текущий дизайн не позволяет учитывать изменения во времени, что может привести к недостаточной вариативности данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование свидетельствует о значимом вкладе полиморфизма rs5918 гена *ITGB3* в развитие ремоделирования миокарда и ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода, имеющих артериальную гипертензию. При этом для понимания роли этого полиморфизма в развитии кальцификации клапанов сердца требуется дальнейшее проведение исследований разного типа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Не указан.

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

Вклад авторов. М.А. Шамбатов — 20%, разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, обсуждение результатов, написание статьи; Н.В. Изможерова — 20%, руководитель исследования, разработка концепции и дизайна исследования, набор материала, обсуждение результатов, написание текста статьи; А.А. Попов — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи; И.Ф. Гришина — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи; Е.В. Кудрявцева — 20%, обсуждение результатов, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author's contribution. M.A. Shambatov — 20%, development of the concept and design of the study, collection of material, discussion of the results, writing the article; N.V. Izmozherova — 20%, head of the study, development of the concept and design of the study, collection of material, discussion of the results, writing the article; A.A. Popov — 20%, discussion of the results, writing an article; I.F. Grishina — 20%, discussion of the results, writing an article; E.V. Kudryavtseva — 20%, discussion of the results, writing an article. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 17, N 12. P. 1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082
2. Chand V. Understanding diastolic dysfunction // *JAAPA*. 2006. Vol. 19, N 3. P. 37–46. doi: 10.1097/01720610-200603000-00006
3. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13, N 1, Pt 2. P. 245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
4. Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. Т. 16, № 3. С. 370–376. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-04
5. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 62, N 4. P. 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
6. Rubattu S., Di Angelantonio E., Nitsch D., et al. Polymorphisms in prothrombotic genes and their impact on ischemic stroke in a Sardinian population // *Thromb Haemost*. 2005. Vol. 93, N 6. P. 1095–1100. doi: 10.1160/TH04-07-0457
7. Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Benedetta Donati M., Iacoviello L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice // *Am J Pharmacogenomics*. 2005. Vol. 5, N 2. P. 93–99. doi: 10.2165/00129785-200505020-00002
8. Islam M.R., Nova T.T., Momenuzzaman N., et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention // *SAGE Open Med*. 2021. N 9. P. 20503121211042209. doi: 10.1177/20503121211042209
9. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines // *Cell*. 2002. Vol. 110, N 6. P. 673–687. doi: 10.1016/S0092-8674(02)00971-6
10. Campbell I.D., Humphries M.J. Integrin structure, activation, and interactions // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011. Vol. 3, N 3. P. a004994. doi: 10.1101/cshperspect.a004994
11. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Arg-Gly-Asp: a versatile cell recognition signal // *Cell*. 1986. Vol. 44, N 4. P. 517–518. doi: 10.1016/0092-8674(86)90259-x
12. Heinzmann A.C.A., Karel M.F.A., Coenen D.M., et al. Complementary roles of platelet $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrin, phosphatidylserine exposure and cytoskeletal rearrangement in the release of extracellular vesicles // *Atherosclerosis*. 2020. N 310. P. 17–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.015
13. Huang W.C., Lin K.C., Hsia C.W., et al. The Antithrombotic Agent Pterostilbene Interferes with Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -Mediated Inside-Out and Outside-In Signals in Human Platelets // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 7. P. 3643. doi: 10.3390/ijms22073643
14. Ashizawa N., Graf K., Do Y.S., et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction // *J Clin Invest*. 1996. Vol. 98, N 10. P. 2218–2227. doi: 10.1172/JCI119031
15. Durrant T.N., van den Bosch M.T., Hers I. Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ outside-in signaling // *Blood*. 2017. Vol. 130, N 14. P. 1607–1619. doi: 10.1182/blood-2017-03-773614
16. Baker K.M., Booz G.W., Dostal D.E. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system // *Annu Rev Physiol*. 1992. N 54. P. 227–241. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.001303
17. Morkin E., Ashford T.P. Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy // *Am J Physiol*. 1968. Vol. 215, N 6. P. 1409–1413. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1409
18. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S.G., et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium // *Circ Res*. 1988. Vol. 62, N 4. P. 757–765. doi: 10.1161/01.res.62.4.757
19. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease // *Adv Pharmacol*. 2018. N 81. P. 241–330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
20. Filippi A., Constantin A., Alexandru N., et al. Integrins $\alpha\text{4}\beta\text{1}$ and $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ are Reduced in Endothelial Progenitor Cells from Diabetic Dyslipidemic Mice and May Represent New Targets for Therapy in Aortic Valve Disease // *Cell Transplant*. 2020. N 29. P. 963689720946277. doi: 10.1177/0963689720946277
21. Misra A., Sheikh A.Q., Kumar A., et al. Integrin β3 inhibition is a therapeutic strategy for supra-aortic stenosis // *J Exp Med*. 2016. Vol. 213, N 3. P. 451–463. doi: 10.1084/jem.20150688
22. Misra A., Feng Z., Chandran R.R., et al. Integrin β3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 2073. doi: 10.1038/s41467-018-04447-7
23. Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update // *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. Vol. 31, N 3. P. 241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013
24. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J Am Coll Cardiol*. 1992. Vol. 19, N 7. P. 1550–1558. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
25. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 1.e14–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
26. Maslov P.Z., Kim J.K., Argulian E., et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? // *JACC Heart Fail*. 2019. Vol. 7, N 3. P. 192–203. doi: 10.1016/j.jchf.2018.12.018
27. Johnston R.K., Balasubramanian S., Kasiganesan H., et al. β3 integrin-mediated ubiquitination activates survival signaling during myocardial hypertrophy // *FASEB J*. 2009. Vol. 23, N 8. P. 2759–2771. doi: 10.1096/fj.08-127480
28. Willey C.D., Balasubramanian S., Rodríguez Rosas M.C., et al. Focal complex formation in adult cardiomyocytes is accompanied by the activation of β3 integrin and c-Src // *J Mol Cell Cardiol*. 2003. Vol. 35, N 6. P. 671–683. doi: 10.1016/S0022-2828(03)00112-3
29. Anthis N.J., Campbell I.D. The tail of integrin activation // *Trends Biochem Sci*. 2011. Vol. 36, N 4. P. 191–198. doi: 10.1016/j.tibs.2010.11.002

30. Balasubramanian S., Quinones L., Kasiganesan H., et al. $\beta 3$ integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e45076. doi: 10.1371/journal.pone.0045076

31. Хуторная М.В., Понасенко А.В., Кутихин А.Г., и др. Связь полиморфизмов генов метаболизма липидов с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца,

имплантированных в митральную позицию // *Медицина в Кузбассе*. 2016. № 4. С. 13–20.

32. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S., et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 6. P. 503–512. doi: 10.1056/NEJMoa1109034

33. Бабанин В.С., Шашина Н.Б., Докина Е.Д., и др. Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин // *КМКВ*. 2018. № 4. С. 59–63.

REFERENCES

1. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082
2. Chand V. Understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3):37–46. doi: 10.1097/01720610-200603000-00006
3. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
4. Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV, Gorbunov VV. The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):370–376. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-04
5. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
6. Rubattu S, Di Angelantonio E, Nitsch D, et al. Polymorphisms in prothrombotic genes and their impact on ischemic stroke in a Sardinian population. *Thromb Haemost*. 2005;93(6):1095–1100. doi: 10.1160/TH04-07-0457
7. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Benedetta Donati M, Iacoviello L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(2):93–99. doi: 10.2165/00129785-200505020-00002
8. Islam MR, Nova TT, Momenuzzaman N, et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211042209. doi: 10.1177/20503121211042209
9. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002;110(6):673–687. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
10. Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(3):a004994. doi: 10.1101/cshperspect.a004994
11. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. Arg-Gly-Asp: a versatile cell recognition signal. *Cell*. 1986;44(4):517–518. doi: 10.1016/0092-8674(86)90259-x
12. Heinzmann ACA, Karel MFA, Coenen DM, et al. Complementary roles of platelet $\alpha \text{IIb}\beta 3$ integrin, phosphatidylserine exposure and cytoskeletal rearrangement in the release of extracellular vesicles. *Atherosclerosis*. 2020;310:17–25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.015
13. Huang WC, Lin KC, Hsia CW, et al. The Antithrombotic Agent Pterostilbene Interferes with Integrin $\alpha \text{IIb}\beta 3$ -Mediated Inside-Out and Outside-In Signals in Human Platelets. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3643. doi: 10.3390/ijms22073643
14. Ashizawa N, Graf K, Do YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest*. 1996;98(10):2218–2227. doi: 10.1172/JCI119031
15. Durrant TN, van den Bosch MT, Hers I. Integrin $\alpha \text{IIb}\beta 3$ outside-in signaling. *Blood*. 2017;130(14):1607–1619. doi: 10.1182/blood-2017-03-773614
16. Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:227–241. doi: 10.1146/annurev.ph.54.030192.001303
17. Morkin E, Ashford TP. Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*. 1968;215(6):1409–1413. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1409
18. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*. 1988;62(4):757–765. doi: 10.1161/01.res.62.4.757
19. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241–330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
20. Filippi A, Constantin A, Alexandru N, et al. Integrins $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha \text{V}\beta 3$ are Reduced in Endothelial Progenitor Cells from Diabetic Dyslipidemic Mice and May Represent New Targets for Therapy in Aortic Valve Disease. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720946277. doi: 10.1177/0963689720946277
21. Misra A, Sheikh AQ, Kumar A, et al. Integrin $\beta 3$ inhibition is a therapeutic strategy for supravalvular aortic stenosis. *J Exp Med*. 2016;213(3):451–463. doi: 10.1084/jem.20150688
22. Misra A, Feng Z, Chandran RR, et al. Integrin $\beta 3$ regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells. *Nat Commun*. 2018;9(1):2073. doi: 10.1038/s41467-018-04447-7
23. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(3):241–274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013
24. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558. doi: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.

- J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1.e14–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
26. Maslov PZ, Kim JK, Argulian E, et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):192–203. doi: 10.1016/j.jchf.2018.12.018
27. Johnston RK, Balasubramanian S, Kasiganesan H, et al. Beta3 integrin-mediated ubiquitination activates survival signaling during myocardial hypertrophy. *FASEB J.* 2009;23(8):2759–2771. doi: 10.1096/fj.08-127480
28. Willey CD, Balasubramanian S, Rodríguez Rosas MC, et al. Focal complex formation in adult cardiomyocytes is accompanied by the activation of beta3 integrin and c-Src. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35(6):671–683. doi: 10.1016/s0022-2828(03)00112-3
29. Anthis NJ, Campbell ID. The tail of integrin activation. *Trends Biochem Sci.* 2011;36(4):191–198. doi: 10.1016/j.tibs.2010.11.002
30. Balasubramanian S, Quinones L, Kasiganesan H, et al. $\beta 3$ integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse. *PLoS One.* 2012;7(9):e45076. doi: 10.1371/journal.pone.0045076
31. Khutornaya MV, Ponasenko AV, Kutikhin AG, et al. RS10455872 polymorphism within the lpa gene is associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification. *Medicine in Kuzbass.* 2016;4:13–20. (In Russ).
32. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503–512. doi: 10.1056/NEJMoa1109034
33. Babanin VS, Shashina NB, Dokina ED, et al. Aortic valve calcification and calcific aortic stenosis in women. *KMJ.* 2018;4:59–63. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Шамбатов Мураз Акбар оглы**, аспирант;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Измозерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-78269657>;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артём Анатольевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Гришина Ирина Фёдоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>;
eLibrary SPIN: 5964-0857;
e-mail: grishif@mail.ru

Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Muraz A. Shambatov**, graduate student;
address: 3 Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>;
eLibrary SPIN: 6693-5347;
e-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru

Nadezhda V. Izmozherova, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-78269657>;
eLibrary SPIN: 4738-3269;
e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;
eLibrary SPIN: 5083-9389;
e-mail: art_popov@mail.ru

Irina F. Grishina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8643-1825>;
eLibrary SPIN: 5964-0857;
e-mail: grishif@mail.ru

Elena V. Kudryavtseva, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>;
eLibrary SPIN: 3475-5279;
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

Коморбидность хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы

В.Н. Ларина, Е.С. Щербина, В.В. Дрютова, В.Г. Ларин

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

АННОТАЦИЯ

Демографическое старение населения, обусловленное достижениями современной медицины, усилением профилактических мер по предупреждению заболеваний, а также мультиморбидность и наличие сопутствующих состояний в виде старческой астении влекут за собой увеличение числа пациентов, имеющих коморбидность сердечной недостаточности и остеопороза, в результате чего могут развиваться серьёзные последствия в виде потери функциональной и социальной активности, инвалидности, высокой частоты госпитализации и смертности. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и остеопороз ранее рассматривались как заболевания, протекающие независимо друг от друга, однако современные данные подтверждают их вероятную взаимосвязь, хотя этот факт требует дальнейшего уточнения. В статье обсуждены общие факторы риска развития ХСН и остеопороза, а также ведущие патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих состояний. Освещены текущие взгляды на причины нарушения костного метаболизма и его особенности у пациентов с ХСН. Представлены данные о вкладе системного и иммунного воспаления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенез и прогрессирование ХСН и остеопороза. Показана взаимосвязь низкой минеральной плотности костной ткани и гемодинамических нарушений у лиц с сердечной недостаточностью. Всё это рассмотрено в перспективе выделения пациентов с ХСН в группу риска развития остеопороза, а пациентов со сниженной минеральной плотностью кости — в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; остеопороз; минеральная плотность кости; факторы риска.

Как цитировать:

Ларина В.Н., Щербина Е.С., Дрютова В.В., Ларин В.Г. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

Comorbidity of chronic heart failure and osteoporosis: literature review

Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina, Valeria V. Dryutova, Vladimir G. Larin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The demographic aging of the population causes an increase in the number of patients with both heart failure (HF) and osteoporosis. This is due to the strengthening of disease-preventive measures, multimorbidity, and presence of comorbid conditions such as senile asthenia. As a result, these pathological conditions can cause serious consequences such as loss of functional and social activity, disability, and high rates of hospitalization and mortality. The article considers the common risk factors of HF and osteoporosis and the leading pathophysiological mechanisms underlying these conditions. Modern ideas about the causes of bone metabolism disorders and their features in patients with HF are discussed. Data on the contribution of systemic and immune inflammation, rennin-angiotensin-aldosterone system activation in the pathogenesis, and progression of HF and osteoporosis are presented. The relationship between low bone mineral density and hemodynamic disorders in patients with HF is also shown. All this is considered in the prospect of distinguishing patients with HF as a risk group for osteoporosis and patients with decreased bone mineral density as having a high cardiovascular risk.

Keywords: heart failure; osteoporosis; bone mineral density; risk factor.

To cite this article:

Larina VN, Shcherbina ES, Dryutova VV, Larin VG. Comorbidity of chronic heart failure and osteoporosis: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):93–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS375321>

Received: 03.06.2023

Accepted: 07.06.2023

Published: 10.07.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность сочетания хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза не вызывает сомнений в условиях наблюдаемого в мире глобального постарения. Низкая масса, снижение прочности и изменение микроархитектоники кости являются неотъемлемыми составляющими остеопороза и ассоциированы с возрастающим риском перелома при минимальной травме [1]. ХСН в последние годы признана мультисистемной патологией, сопровождающейся метаболическими нарушениями, что приводит к снижению минерализации костной ткани, а также к негативному воздействию на скелетную мускулатуру и жировую ткань [2, 3].

Цель работы — проанализировать современные представления об общих факторах риска развития ХСН и остеопороза, возможных механизмах нарушения костного обмена при сердечной недостаточности, перспективах выделения пациентов с ХСН в группу риска развития остеопороза, а пациентов со сниженной минеральной плотностью кости (МПК) — в группу высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Методологический подход включал в себя отбор оригинальных отечественных и зарубежных статей и обзоров литературы, опубликованных в электронной базе PubMed (MEDLINE) и библиотеке eLibrary в период с 2016 по 2023 год, а также использование некоторых основополагающих полнотекстовых статей в открытом доступе за период с 2010 по 2015 год с учётом заголовков и следующих ключевых слов и их комбинаций (на русском и английском языке): «сердечная недостаточность», «остеопороз», «переломы», «снижение минеральной плотности кости», «heart failure», «osteoporosis», «fracture», «low bone density». По результатам поискового запроса было получено 2504 работы, после удаления дубликатов и статей, в которых не освещалась проблема сердечной недостаточности, осталось 350 релевантных статей. При дальнейшем анализе были удалены публикации, в которых отсутствовал полный текст. В окончательный анализ несистематического обзора вошло 54 источника литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое значение сердечной недостаточности и остеопороза

Клиническое значение остеопороза объясняется серьёзными последствиями переломов, частота и выраженность которых мультифакторна и определяется особенностями образа жизни человека, наследственной предрасположенностью, существующими факторами риска падений и переломов, фармакотерапией, влияющей на костную резорбцию, и др. [1, 4].

Согласно имеющимся данным, около 10% населения России (10 млн человек) страдает остеопорозом, и практически каждый пятый гражданин Российской Федерации имеет снижение МПК. Таким образом, 34 млн жителей России имеют высокий риск возникновения низкоэнергетических переломов [1]. Эти данные также соотносятся с данными по остеопорозу в Европейском союзе, где высокий риск остеопоротических переломов имеют более 23 млн человек [5]. По существующим оценкам, за период с 1998 по 2017 г. у 289 603 у лиц в возрасте 60 лет и старше (69% — женщины) впервые произошли переломы бедра, при этом около 20% женщин и 30% мужчин умерли в течение года [6].

Глобальное старение населения, усиление профилактических мер по предупреждению ряда жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также нездоровый образ жизни способствуют нарастанию числа случаев ХСН [7–9]. Распространённость сердечной недостаточности колеблется от 1 до 3% и имеет тенденцию к увеличению в связи с доступностью усовершенствованных инструментов для диагностики и лечения заболевания. Кроме того, ХСН является наиболее частой причиной госпитализации среди лиц старше 65 лет, что составляет около 1–2% всех случаев госпитализации. В свою очередь, повторные госпитализации связаны с повышенным риском ССЗ и смертности [10].

Бремя ХСН вносит существенные коррективы в систему здравоохранения, требуя улучшения мер по профилактике и лечению заболевания [11]. Этим обстоятельствам способствуют увеличение числа лиц старшего возраста, имеющих сопутствующие состояния, в том числе гериатрические синдромы, ассоциированные с высоким ССР, ухудшением качества и продолжительности жизни [12].

Данные о числе пациентов, имеющих сочетание ХСН и остеопороза, представлены в единичных обсервационных исследованиях с небольшим количеством участников разного возраста. С.В. Тополянская и соавт. говорят о значимом снижении МПК в когорте лиц 75 лет и старше с ХСН II, III и IV функционального класса при сравнении с пациентами аналогичного возраста с ССЗ, но без ХСН. Остеопороз был подтверждён у 22,7% мужчин и 45% женщин, нормальные значения МПК зарегистрированы у 28% мужчин и 19% женщин, что соответствует 5% общего числа пациентов, включённых в исследование. Наиболее значимые изменения МПК были отмечены в области бедренной кости, а не в поясничном отделе позвоночника ($p=0,01$). В группе лиц с ХСН МПК составила 713,0 мг/см³, без ХСН — 804,3 мг/см³ ($p=0,01$). У женщин выявленная разница в значении МПК была более выраженной, чем у мужчин ($p=0,002$) [13].

В исследовании, в которое были включены 210 пациентов с ХСН в возрасте 40 лет и старше, остеопороз позвоночника обнаружили у 35% мужчин и 39% женщин. Авторы отметили более высокую встречаемость этой патологии в группе с ХСН ($p<0,05$) по сравнению с группой без неё [14].

Согласно результатам метаанализа Х.Р. Liu и соавт., риск любого случайного перелома и перелома бедра при ХСН выше в 1,67 (95% доверительный интервал, ДИ, 1,30–2,16; $p < 0,001$) и 2,20 раза (95% ДИ 1,28–3,77; $p < 0,001$) соответственно, чем среди лиц без ХСН [15].

Оценивая встречаемость остеопороза в зависимости от значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), авторы из Швейцарии сделали вывод, что при ХСН с ФВ ЛЖ $>45\%$ остеопороз встречался чаще по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ ($p=0,008$) [16].

Исходя из данных современных исследований, у пациентов с ХСН МПК всего скелета ниже, чем у пациентов без ХСН, причём степень снижения МПК коррелирует с тяжестью клинического состояния. ХСН также ассоциировалась с повышением риска развития любого перелома скелета, требующего госпитализации (в 4 раза чаще по сравнению с пациентами с другими ССЗ) [17, 18]. Риск перелома костей скелета приводит к нейромышечной слабости, нарушению походки, потере устойчивости тела в пространстве в связи с уменьшением мышечной силы и дегенерацией мышечных волокон. В сочетании с замедленной реакцией вышеописанные изменения увеличивают вероятность локоторных падений.

Совокупность потери мышечной массы, слабости и истощения являются компонентами прогрессирующей ХСН, а саркопения и сердечная кахексия — дополнительными составляющими истощения в этой популяции пациентов [19]. Провоспалительная иммунная активация, нейрогормональные нарушения, плохое усвоение пищи, длительная иммобилизация, мальабсорбция и прочее ведут к ката-/анаболическому дисбалансу, что связано с неблагоприятными исходами и низким качеством жизни [20, 21]. Жировая инфильтрация мышц (миостеатоз), увеличивающаяся с возрастом и дополнительно ослабляющая сократительную активность, уменьшение мышечной силы и функциональных способностей также способствуют формированию саркопии [22].

Остеокластогенез и резорбция костной ткани увеличиваются в ответ на провоспалительную активацию на фоне избыточной массы тела и ожирения, поддерживающих субклиническое хроническое воспаление. В этом процессе рассматривается вклад мезенхимальных стволовых клеток-родоначальников, в том числе мышечных клеток, остеобластов, лептина, адипонектина, который зависит от внутренних факторов организма и факторов окружающей среды [23].

Недавно была показана связь ХСН с ускоренным метаболизмом кости и, как следствие, с развитием остеопороза, риском переломов и неблагоприятного прогноза [24].

Результаты популяционного когортного исследования ($n=45\,509$, возраст участников — 50 лет и старше), в котором у 41% пациентов был подтверждён диагноз ХСН, свидетельствуют о развитии переломов разной локализации в 2,45 раза чаще, чем при отсутствии ХСН (95% ДИ 2,11–1,85) на протяжении 5-летнего периода наблюдения. Поправка на факторы риска остеопороза, сопутствующую

патологию и медикаментозную терапию ослабила, но не устранила эту ассоциацию (отношение шансов, ОШ=1,33; 95% ДИ 1,11–1,60) [25].

Метаанализ 7 когортных исследований, целью которого был анализ ассоциации ХСН и развития переломов, с участием 49 242 мужчин и женщин, имеющих подтверждённый диагноз ХСН, и 103 281 лиц без ХСН, подтвердил более высокую вероятность развития переломов любой локализации (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,14–2,43; $p=0,008$), особенно в области бедра (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,86–6,4; $p < 0,001$), у пациентов с ХСН, но не у лиц без ХСН [26].

С.Н. Шилов и соавт. показали, что снижение МПК ассоциировалось с тяжёлым течением ХСН и неблагоприятным прогнозом (ОШ=3,51; 95% ДИ 1,14–10,78; $p=0,025$) [27]. Аналогичные данные были представлены в исследовании с участием 142 пациентов (возраст 77 ± 10 лет), среди которых лица мужского пола составили 60%. Наряду с другими установленными факторами, старческий возраст (ОШ=1,88; 95% ДИ 1,82–1,95; $p=0,001$) и остеопороз (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,28–1,91; $p=0,022$) оказались факторами риска неблагоприятного прогноза по данным 2-летнего наблюдения [28].

В связи с тем, что остеопороз нередко обнаруживают у multimorbидных пациентов пожилого возраста, имеются определённые пробелы в лечении заболевания (разница между числом пациентов, которым показано лечение, и числом лиц, получающих лечение), признанные «кризисом в лечении» этой категории больных [29]. Учитывая, что ХСН и остеопороз имеют общие факторы риска, к которым отнесены сахарный диабет, старший возраст, курение, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, дефицит эстрогенов, активация воспалительных медиаторов и прочее (рис. 1), необходимо создание методов скрининга или обучения пациентов сохранению здоровья с точки зрения остеопороза или риска развития низкотравматического перелома.

Связан ли остеопороз с развитием хронической сердечной недостаточности?

Исходя из данных современных исследований, в которых рассматривали влияние заболеваний друг на друга, взаимодействие остеопороза и сердечной недостаточности кажется всё более очевидным. Несмотря на это, связь между этими заболеваниями нуждается в дальнейшем изучении.

Согласно итогам анализа базы данных медицинского страхования Тайваня с использованием модели пропорциональных рисков, кумулятивная вероятность развития ХСН в течение $7,1 \pm 3,5$ лет у лиц с остеопорозом была на 2,24% выше, чем в сравниваемой когорте лиц без остеопороза ($p < 0,001$). Общее число случаев развития сердечной недостаточности составило 10,3 по сравнению с 7,62 на 1000 человеко-лет (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,06–1,21) [19].

В 2020 году китайскими исследователями был представлен систематический обзор и метаанализ (с использованием инструмента PRISMA — Preferred Reporting

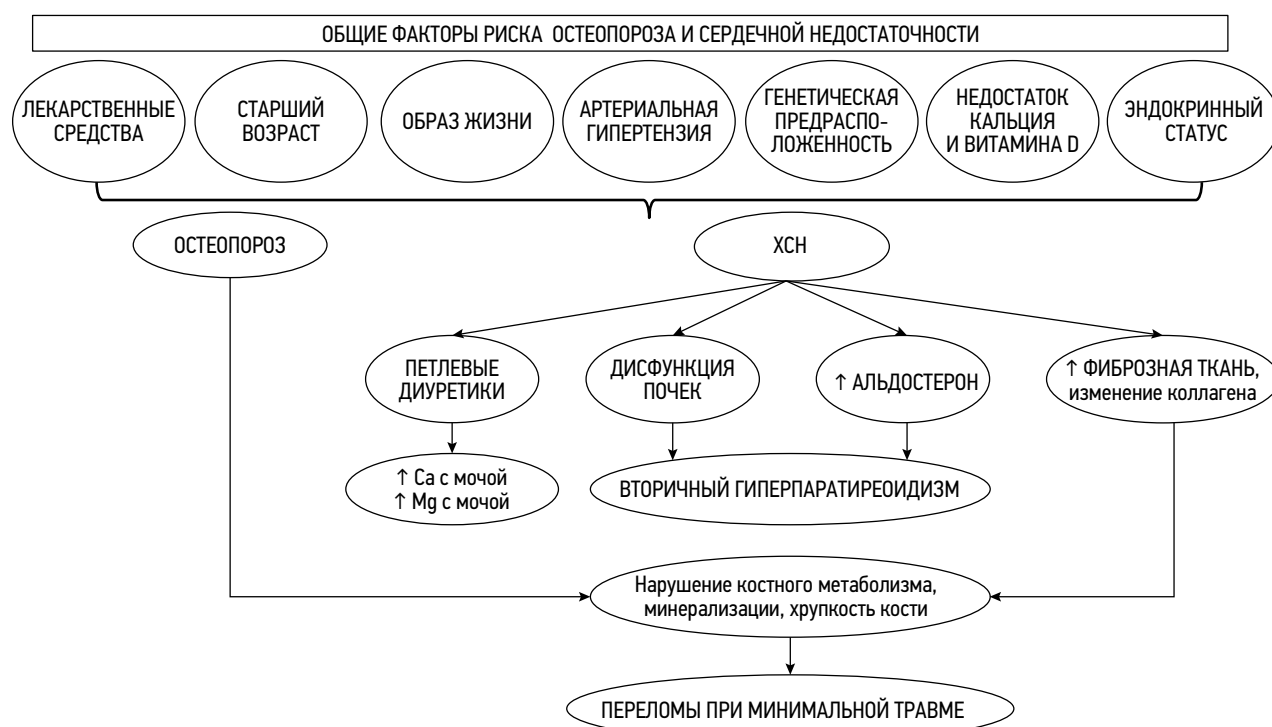


Рис. 1. Общие факторы риска развития хронической сердечной недостаточности и остеопороза.

Fig. 1. Common risk factors for heart failure and osteoporosis.

Items for Systematic reviews and Meta-analysis) 3 коротких исследований с участием 70 697 пациентов в возрасте $62,9 \pm 13,3$ лет с остеопорозом и остеопенией по данным значения МПК. Авторами показано увеличение вероятности развития ХСН у лиц с остеопорозом на 17% в отличие от лиц без него. В результате проведенного post-hoc-анализа было установлено, что риск развития ХСН у мужчин с остеопорозом на 30% выше ($ОШ=1,30$; 95% ДИ 1,05–1,62; $p=0,02$), чем у мужчин без остеопороза. При этом среди пациентов женского пола такой связи не наблюдалось ($ОШ=1,14$; 95% ДИ 0,94–1,37; $p=0,19$). В заключении авторы обращают внимание на необходимость осторожной интерпретации полученных результатов у мультиморбидных лиц старшего возраста [30].

Существующие данные о более высоком риске развития ССЗ у лиц с остеопорозом в отличие от лиц без него позволяют рассматривать в качестве дополнительного фактора ССР нарушение минерального обмена, а возможная связь между ССЗ и остеопорозом стимулирует к поиску и анализу не только доказательств возможной ассоциации, но и выявлению общих патофизиологических процессов.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе изменения костного обмена при хронической сердечной недостаточности

Механизмы, общие для ХСН и остеопороза, до конца не изучены, однако имеются данные, свидетельствующие о вкладе некоторых изменений при ХСН в нарушение костного метаболизма.

Основу в формировании остеопороза составляет низкая костная масса, являющаяся результатом чрезмерной резорбции кости или уменьшения её образования, что связано с изменением прочности костей и повышенным риском переломов. Метаболизм костной ткани обуславливается особенностями анатомии кости, цикла жизни её клеток, архитектоники трабекул, микроповреждениями и рядом иных факторов. Генерализованная гипоксия, неизбежно развивающаяся в условиях ишемического повреждения на фоне ХСН, запускает процесс остеокластогенеза — одного из механизмов, способствующих развитию остеопороза у лиц с ХСН [31].

Связь между остеопорозом и ХСН объясняется также нейрогуморальной активностью ряда систем, повышением концентрации паратиреоидного гормона, оксидативным/нитрозивным стрессом, высвобождением триггерных факторов в результате резорбции костной ткани и др. (рис. 2) [19].

Одним из наиболее сильных вазоконстрикторов и факторов роста является ангиотензин II. Его синтез происходит в почках, сердце и сосудистом эндотелии. Ангиотензин II участвует в продукции цитокинов и вазоактивных веществ, в частности вазопрессина и эндотелина-1, а также в пролиферации остеокластов. Гормон вазопрессин, воздействуя через рецепторы V_1 , V_2 , активизирует передачу гормонального сигнала через фосфолипазно-кальциевый механизм. V_1A (V_1R)-рецепторы располагаются в гладких мышцах сосудов, центральной нервной системе и печени. V_1B (V_3)-рецепторы локализируются в аденогипофизе и головном мозге, где вазопрессин выступает в качестве

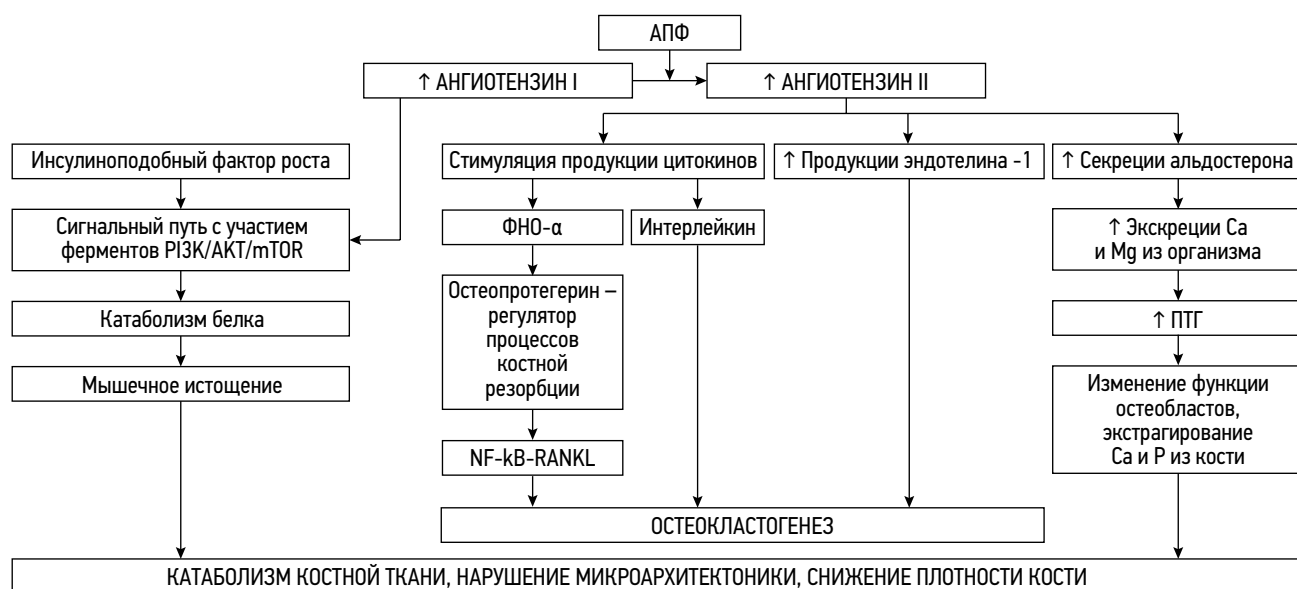


Рис. 2. Вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в нарушение минерализации костной ткани при хронической сердечной недостаточности.

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ФНО — фактор некроза опухоли, ПТГ — паратиреоидный гормон.

Fig. 2. The contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system to impaired bone mineralization in heart failure.

Note. АПФ — angiotensin-converting enzyme, ФНО — tumor necrosis factor, ПТГ — parathyroid hormone.

нейромедиатора. V_2 -рецепторы стимулируют работу аденيلاتциклазного механизма передачи гормонального сигнала и находятся в почках. В связи с этим вазопрессин обладает не только антидиуретическим и сосудосуживающим действием, но и оказывает непосредственное влияние на метаболизм кости посредством воздействия на V_1A и V_2 -рецепторы, локализованные в этих клетках [32]. При повышенной выработке вазопрессина наблюдается избыточное выведение натрия из остецитов. В свою очередь, гипонатриемия при ХСН усугубляется неадекватным приёмом диуретиков, что ускоряет костную резорбцию. Существует несколько теорий остеокластогенеза при гипонатриемии. *Первая* рассматривает вклад гипонатриемии в стимуляцию клеток-предшественников остеокластов, *вторая* — повышение концентрации кальция внутри клеток на фоне гипоосмолярности, что запускает апоптоз остеокластов, *третья* — активацию окислительного стресса, способствующего пролиферации остеокластов [33].

Систематический обзор и метаанализ данных, полученных из поисковых систем MEDLINE, Cochrane Central и EMBASE за период 1960–2017 гг., показал, что гипонатриемия увеличивает риск переломов костей во всех областях скелета в 2,34 раза (ОШ=2,34; 95% ДИ 1,86–2,96), остеопороза — в 2,67 раза (ОШ=2,67; 95% ДИ 2,07–3,43), смертности — на 31% (ОШ=1,31; 95% ДИ 1,16–1,47). Проведённый анализ подтвердил наличие статистически значимой ассоциации гипонатриемии с переломами костей скелета и остеопорозом наряду с более высокой летальностью [34].

Высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН способствует увеличению содержания эндотелина-1 в остеокластах. Ранее установленная

прямая корреляционная связь этого маркера с интерлейкинами (ИЛ) 18 и 6 и обратная — с плотностью костной ткани свидетельствует о роли эндотелина-1 в процессе остеокластогенеза [35]. Повышение интенсивности синтеза ангиотензина II сопряжено с выработкой альдостерона, усиливающего высвобождение из фибробластов коллагена, способствующего развитию системного неинфекционного воспаления, гипокальциемии и гиперпаратиреозу, особенно на фоне существующего дефицита витамина D и сниженной функции почек [36, 37].

Дефицит витамина D имеется у 64,7–82,4% пациентов в возрасте старше 60 лет с ХСН независимо от времени года. Установлена статистически значимая обратная корреляция дефицита витамина D с концентрацией ИЛ-1 β ($r=-0,78$), фактора некроза опухоли (ФНО) α ($r=-0,53$), ИЛ-6 ($r=-0,42$), ИЛ-8 ($r=-0,41$), ИЛ-17A ($r=-0,31$), липопротеинами низкой плотности ($r=-0,51$), а также с содержанием аполипопротеина В ($r=-0,57$), общего холестерина ($r=-0,48$) и триглицеридов ($r=-0,32$) [38]. Согласно другим данным, дефицит витамина D имелся у 82,4% пациентов (средний возраст 73 года) с ХСН и коррелировал с уровнем мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP ($r=-0,44$; $p=0,037$), конечного диастолическим размером ($r=-0,28$; $p=0,045$) и ФВ ЛЖ ($r=0,29$; $p=0,040$) [39]. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о вкладе дефицита витамина D в развитие воспаления, процесс ремоделирования, фиброза и атеросклероза у пациентов с ХСН.

Взаимосвязь между ХСН и остеопорозом, возможно, осуществляется через вялотекущее генерализованное иммунное воспаление с участием семейства цитокинов. Концентрация ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ХСН повышена, что благоприятствует активации макрофагов, нарушению

функции эндотелия и микрососудистой дисфункции, фиброгенезу и снижению сократимости кардиомиоцитов. Гиперпродукция ФНО- α и ИЛ-6 увеличивает активность остеокластов (особенно посредством активации RANKL), подавляя рекрутирование предшественников остеобластов и экспрессию генов белков костного матрикса и, вероятно, способствует утрате чувствительности к кальцитриолу [40].

При ХСН нарушается синтез гликопротеина семейства рецепторов ФНО- α остеопротегерина. Последний рассматривают в качестве одного из регуляторов резорбции костной ткани, осуществляющих функцию «захватчика» для активатора рецепторов ядерного фактора карра В лиганда (NF- κ B-RANKL). Нейтрализовав связывание RANKL с RANK, остеопротегерин замедляет образование клеток, разрушающих кость. Продолжительное высвобождение остеопротегерина из эндотелия было продемонстрировано в ответ на активацию воспалительных цитокинов, что позволяет предположить, что система остеопротегерин/RANKL/RANK играет модулирующую роль в повреждении и воспалении сосудов [17, 41–43]. Подтверждением этой гипотезы являются результаты многих исследований, в частности установленная корреляционная связь высокой концентрации остеопротегерина с выраженностью неблагоприятного течения сердечной недостаточности ($r=0,49$; $p=0,013$), а также со значением МПК ($r=-0,29$; $p=0,013$), что позволяет рассматривать остеопротегерин в качестве маркера риска прогрессирования ХСН [44]. Увеличение содержания остеопротегерина наряду с другими белками (фактор дифференцировки роста-15; Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен-1; рецептор 2 лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с ФНО- α ; спондин-1; матриксная металлопротеиназа-12; фоллистатин и др.) ассоциировано с развитием как новых случаев ХСН, так и с более тяжёлым её течением [45].

Нарушение синтеза инсулиноподобного фактора роста-1 остеобластами при ХСН совместно со стимуляцией рецептора ангиотензина I подавляет активность фермента Akt (протеинкиназа B), что приводит к снижению интенсивности синтеза белка, опосредованного комплексом mTOR-1 (mammalian target of rapamycin) — одного из ключевых позитивных регуляторов трансляции белков, управляющего ростом клеток и их жизненным циклом, процессами ката- и анаболизма, в том числе и ответственными за обмен в ткани мышц. При субклиническом воспалении и гипоксии активность mTOR-1 реализуется через процессы катаболизма, приводя к прогрессирующей генерализованной потере мышечной массы и силы, снижению функционирования скелетной мускулатуры и повышению ССР [46]. Таким образом, дисрегуляция механизмов сигнального пути приводит к дегидратации белка и, в конечном итоге, к мышечному истощению, ассоциированному с нарушением костной минерализации.

При обсуждении возможных механизмов нарушения костного обмена следует отметить фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) — 32 kDa-пептид

и продукт одноименного гена *FGF*, который синтезируется остеобластами и остеокластами в условиях гиперфосфатемии и в ответ на действие кальцитриола. Основная роль FGF23 сводится к увеличению почечной экскреции фосфатов за счёт блокирования канальцевой реабсорбции и подавления синтеза 1,25-дигидроксивитамина D. Уровень сывороточного FGF23 возрастает при снижении выделительной функции почек, и его высокая сывороточная концентрация напрямую связана с риском наступления летального исхода, особенно у лиц с хронической болезнью почек. Высокие уровни FGF23 и паратиреоидного гормона в большей степени ассоциированы с повреждением миокарда ЛЖ, чем с поражением сосудистого русла, и с летальностью пациентов с ХСН [47, 48]. Антивозрастной белок Klotho (130 kDa-трансмембранный протеин) является мощным кофактором FGF23, реализующим свой эффект через собственно FGF-рецепторы и корецепторы Klotho, что необходимо для реализации биологического действия FGF23 [49].

Во время кальцификации происходит фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток сосудов с последующей потерей сократительной способности, увеличением их остеогенности и синтезом матриксных везикул, локализующихся на внутренней эластической пластинке. Трансформация гладкомышечных клеток сосудистой стенки в остеобластоподобные клетки стимулируется несколькими факторами, включая костный морфогенетический белок, RANKL, окислительный стресс, воспаление, дефицит эстрогенов. В свою очередь, остеобластные клетки продуцируют щелочную фосфатазу, остеокальцин и другие факторы минерализации [50–52]. Существуют данные, подтверждающие общие патофизиологические процессы, лежащие в основе кальцификации сосудов и деминерализации костей, а также тесную связь низкой МПК с показателями жёсткости сосудов и диастолической/систолической дисфункцией ЛЖ [53, 54]. Механизмы, лежащие в основе связи изменений в костной ткани и процесса кальцификации сосудистой стенки, уточняются, в связи с чем эту ассоциацию предложено рассматривать как «Бермудский треугольник» атеросклероза, остеопороза и воспаления [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН и остеопороз являются распространёнными патологическими состояниями, имеющими общие факторы риска и серьёзные последствия в виде потери функциональной и социальной активности, инвалидности, высокой частоты госпитализаций и летальности. ХСН и остеопороз ранее рассматривались как заболевания, развивающиеся независимо друг от друга, однако современные данные подтверждают наличие взаимосвязи между ними. В основе патофизиологических процессов прогрессирования этих заболеваний важное значение принадлежит активации иммунного ответа, нарушению регуляции костного

обмена, системному и местному воспалению. Результаты многочисленных исследований подтверждают ведущую роль адипокиновой и эндотелиновой дисрегуляции, высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперальдостеронизма и вторичного гиперпаратиреоидизма в нарушении регуляции метаболизма костной ткани. Вероятно, популяцию пациентов с ХСН возможно выделить в группу риска развития нарушения костно-минерального метаболизма, а изменение последнего рассматривать как возможный фактор ССР. Вопрос о том, существует ли причинно-следственная связь между ХСН и снижением массы и плотности кости, или только общие факторы риска и их последствия связывают ХСН и остеопороз, в настоящее время остаётся открытым.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Не указан.

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

Вклад авторов. В.Н. Ларина — создание идеи рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, окончательное редактирование текста

рукописи, ответственный за все аспекты работы, Е.С. Щербина — поиск литературных источников, подготовка рукописи, редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы, В.В. Дрютова — поиск литературных источников, редактирование текста, ответственный за все аспекты работы, В.Г. Ларин — редактирование текста рукописи, ответственный за все аспекты работы. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, редактирование и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.N. Larina — creation of the idea of the manuscript, verification of critical intellectual content, final editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work, E.S. Shcherbina — search of literary sources, editing of the text of the manuscript, responsible for all aspects of the work, V.V. Dryutova — search for literary sources, text editing, responsible for all aspects of the work, V.G. Larin — editing the text of the manuscript. All authors contributed substantially to the conception, editing, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication, responsible for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo1293
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure // Eur J Heart Fail. 2021. Vol. 23, N 3. P. 352–380. doi: 10.1002/ehf.2115
4. Nagai M., Förster C.Y., Dote K., Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited // Eur J Heart Fail. 2019. Vol. 21, N 3. P. 308–310. doi: 10.1002/ehf.1408
5. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C., et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe // Arch Osteoporos. 2021. Vol. 16, N 1. P. 82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9
6. Meyer A.C., Ek S., Drefahl S., Ahlbom A., Hedström M., Modig K. Trends in Hip Fracture Incidence, Recurrence, and Survival by Education and Comorbidity: A Swedish Register-based Study. Epidemiology. 2021. Vol.32, №3. P.425–433. doi: 10.1097/EDE.0000000000001321
7. Фазуллини О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В., и др. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 5. С. 424–433. doi: 10.14341/DM12383
8. Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В., и др. Фармако-эпидемиологический анализ рутинной практики ведения паци-
ентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 4. С. 4368. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4368
9. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective // Circ Res. 2021. Vol. 128, N 10. P. 1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
10. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology // Cardiovasc Res. 2023. Vol. 118, N 17. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
11. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
12. Veronese N., Cereda E., Stubbs B., et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis // Ageing Res Rev. 2017. N 35. P. 63–73. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.003
13. Тополянская С.В., Осиповская И.А., Лифанова Л.С., и др. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста // Архив внутренней медицины. 2017. Т. 7, № 3. С. 205–211. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211
14. Чижов П.А., Иванова Ю.И., Медведева Т.В., и др. Остеопороз позвоночника и хроническая сердечная недостаточность // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. Т. 10, № 52. С. 106–109. doi: 10.18454/IRJ.2016.52.059

15. Liu X.P., Jian X.Y., Liang D.L., et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 977082. doi: 10.3389/fcvm.2022.977082
16. Steinmann E., Brunner-La Rocca H.P., Maeder M.T., et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? // *Eur J Intern Med*. 2018. N 57. P. 61–69. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.005
17. Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Драпкина О.М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 6. С. 3233. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3233
18. Carbone L., Buzkova P., Fink H.A., et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, N 1. P. 77–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483
19. Chiu C.Z., Yeh J.H., Shyu K.G., et al. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? // *Curr Med Res Opin*. 2017. Vol. 33, N 6. P. 1119–1125. doi: 10.1080/03007995.2017.1308343
20. Loncar G., Cvetinovic N., Lainscak M., et al. Bone in heart failure // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020. Vol. 11, N 2. P. 381–393. doi: 10.1002/jcsm.12516
21. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Распопова Т.Н. Клиническое значение остеопороза при хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2013. № 2. С. 98–104. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-98-104
22. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник*. 2020. Т. 11, № 4. С. 23–35. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
23. Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Баздырев Е.Д., и др. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 6. С. 2787. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2787
24. Martens P., Ter Maaten J.M., Vanhaen D., et al. Heart failure is associated with accelerated age related metabolic bone disease // *Acta Cardiol*. 2021. Vol. 76, N 7. P. 718–726. doi: 10.1080/00015385.2020.1771885
25. Majumdar S.R., Ezekowitz J.A., Lix L.M., et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, N 4. P. 1179–1186. doi: 10.1210/jc.2011-3055
26. Ge G., Li J., Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos Int*. 2019. Vol. 30, N 10. P. 1903–1909. doi: 10.1007/s00198-019-05042-2
27. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018. Т. 7, № 1. С. 6–13. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
28. Сеничкина А.А., Савина Н.М., Иосава И.К., и др. Исходы пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения // *КМКВ*. 2019. № 4. С. 23–30. doi: 10.26269/7gv6-5m89
29. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2022. Vol. 33, N 10. P. 2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
30. Gu Z., Yuanyuan Y., Lingyu Z., Cong C. Assessment of the risk of incident heart failure in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of eligible cohort studies // *Pol Arch Intern Med*. 2020. Vol. 130, N 11. P. 934–941. doi: 10.20452/pamw.15598
31. Abe H., Semba H., Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases // *J Atheroscler Thromb*. 2017. Vol. 24, N 9. P. 884–894. doi: 10.5551/jat.RV17009
32. Gaudio A., Xourafa A., Rapisarda R., et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age related (Review) // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 18, N 6. P. 4787–4792. doi: 10.3892/mmr.2018.9512
33. Usala R.L., Fernandez S.J., Mete M., et al. Hyponatremia Is Associated with Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, N 8. P. 3021–3031. doi: 10.1210/jc.2015-126
34. Murthy K., Ondrey G.J., Malkani N., et al. The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis // *Endocr Pract*. 2019. Vol. 25, N 4. P. 366–378. doi: 10.4158/EP-2018-0499
35. Sun L., Su J., Wang M. Changes of serum IGF-1 and ET-1 levels in patients with osteoporosis and its clinical significance // *Pak J Med Sci*. 2019. Vol. 35, N 3. P. 691–695. doi: 10.12669/pjms.35.3.84
36. Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23, № 3. С. 140–148. doi: 10.17116/profmed202023031140
37. Bandeira F., Oliveira L.B., Caldeira R.B., Toscano L.S. Skeletal consequences of heart failure // *Womens Health (Lond)*. 2022. N 18. P. 17455057221135501. doi: 10.1177/17455057221135501
38. Roffe-Vazquez D.N., Huerta-Delgado A.S., Castillo E.C., et al. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 22. P. 5811. doi: 10.3390/ijms20225811
39. Ларина В.Н., Распопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 7. С. 39–46. doi: 10.18565/cardio.2016.7.39-46
40. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. Vol. 34, N 6. P. 849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
41. Larsen A.I. Aortic calcification; from innocent bystander to independent predictor; the delicate balance in biology; da aaaCapo: Editorial accompanying 'Abdominal aortic calcification — from ancient friend to modern foe' // *Eur J Prev Cardiol*. 2021. Vol. 28, N 17. P. e20–e24. doi: 10.1177/2047487320937130
42. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W., et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1395–1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2
43. Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 4. С. 91–94. doi: 10.17116/terarkh201789491-94
44. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., и др. Остеопротегерин — новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 4. С. 141–151. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-141-151

45. Stenemo M., Nowak C., Byberg L., et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly // *Eur J Heart Fail.* 2018. Vol. 20, N 1. P. 55–62. doi: 10.1002/ehf.980
46. Гасанов М.З., Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом // *Нефрология.* 2019. Т. 23, № 3. С. 65–69. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-6
47. Martínez-Milla J., Aceña Á., Pello A., et al. NT-proBNP Levels Influence the Prognostic Value of Mineral Metabolism Biomarkers in Coronary Artery Disease // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, N 14. P. 4153. doi: 10.3390/jcm11144153
48. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Кисляков В.А., и др. Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) — новый биологический маркер при сердечной недостаточности // *КМКВ.* 2022. № 1. С. 59–65. doi: 10.26269/pygh-k050
49. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., и др. Белок Klotho и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания: продлевая нить жизни // *Российский медицинский журнал.* 2022. Т. 28, № 5. С. 365–380. doi: 10.17816/medjrf110823
50. Woodward H.J., Zhu D., Hadoke P.W.F., MacRae V.E. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 9. P. 4620. doi: 10.3390/ijms22094620
51. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А., Косматова О.В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 17, № 4. С. 95–102. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-102
52. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Мешков А.Н., и др. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021. Т. 20, № 7. С. 30–34. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3034
53. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Яралиева Э.К., и др. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 3. С. 2542. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2542
54. Topolyanskaya S.V., Osipovskaya I.A., Lifanova L.S., et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure // *SN Compr Clin Med.* 2019. N 1. P. 451–457. doi: 10.1007/s42399-019-00065-6

REFERENCES

1. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ). doi: 10.14341/osteo1293
2. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. doi: 10.1002/ehf.2115
4. Nagai M, Förster CY, Dote K, Shimokawa H. Sex hormones in heart failure revisited. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):308–310. doi: 10.1002/ehf.1408
5. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9
6. Meyer AC, Ek S, Drefahl S, Ahlborn A, Hedström M, Modig K. Trends in Hip Fracture Incidence, Recurrence, and Survival by Education and Comorbidity: A Swedish Register-based Study. *Epidemiology.* 2021;32(3):425–433. doi: 10.1097/EDE.0000000000001321
7. Fazullina ON, Korbut AI, Dashkin MV, et al. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):424–433. (In Russ). doi: 10.14341/DM12383
8. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4368. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4368
9. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
10. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
11. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4–14. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
12. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:63–73. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.003
13. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IA, Lifanova LS, et al. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(3):205–211. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211
14. Chizhov PA, Ivanova Yul, Medvedeva TV, et al. Osteoporosis of the spine and chronic heart failure. *International Research Journal.* 2016;10(52):106–109. (In Russ). doi: 10.18454/IRJ.2016.52.059
15. Liu XP, Jian XY, Liang DL, et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:977082. doi: 10.3389/fcvm.2022.977082
16. Steinmann E, Brunner-La Rocca HP, Maeder MT, et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *Eur J Intern Med.* 2018;57:61–69. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.005
17. Skripnikova IA, Yeralieva EK, Drapkina OM. Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(6):3233. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3233
18. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2010;31(1):77–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483

19. Chiu CZ, Yeh JH, Shyu KG, et al. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1119–1125. doi: 10.1080/03007995.2017.1308343
20. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(2):381–393. doi: 10.1002/jcsm.12516
21. Larina VN, Bart BYa, Raspopova TN. Clinical implications of osteoporosis in chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;2:98–104. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-98-104
22. Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(4):23–35. (In Russ). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
23. Krivoshapova KE, Masenko VL, Bazdyrev ED, et al. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):2787. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2787
24. Martens P, Ter Maaten JM, Vanhaen D, et al. Heart failure is associated with accelerated age related metabolic bone disease. *Acta Cardiol.* 2021;76(7):718–726. doi: 10.1080/00015385.2020.1771885
25. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1179–1186. doi: 10.1210/jc.2011-3055
26. Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):1903–1909. doi: 10.1007/s00198-019-05042-2
27. Shilov AT, Teplyakov IV, Yakovleva AA, et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):6–13. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
28. Senichkina AA, Savina NM, Iosava IK, et al. Patients outcome with decompensated heart failure and mortality predictors: two-year follow-up results. *KMJ.* 2019;4:23–30. (In Russ). doi: 10.26269/7gv6-5m89
29. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049–2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y
30. Gu Z, Yuanyuan Y, Lingyu Z, Cong C. Assessment of the risk of incident heart failure in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of eligible cohort studies. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(11):934–941. doi: 10.20452/pamw.15598
31. Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):884–894. doi: 10.5551/jat.RV17009
32. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Peripheral artery disease and osteoporosis: Not only age related (Review). *Mol Med Rep.* 2018;18(6):4787–4792. doi: 10.3892/mmr.2018.9512
33. Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, et al. Hyponatremia Is Associated with Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3021–3031. doi: 10.1210/jc.2015-126
34. Murthy K, Ondrey GJ, Malkani N, et al. The effects of hyponatremia on bone density and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2019;25(4):366–378. doi: 10.4158/EP-2018-0499
35. Sun L, Su J, Wang M. Changes of serum IGF-1 and ET-1 levels in patients with osteoporosis and its clinical significance. *Pak J Med Sci.* 2019;35(3):691–695. doi: 10.12669/pjms.35.3.84
36. Kosmatova OV, Miagkova MA, Skripnikova IA. Effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(3):140–148. (In Russ). doi: 10.17116/profmed202023031140
37. Bandeira F, Oliveira LB, Caldeira RB, Toscano LS. Skeletal consequences of heart failure. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221135501. doi: 10.1177/17455057221135501
38. Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, et al. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5811. doi: 10.3390/ijms20225811
39. Larina VN, Raspopova TN. Bone metabolism and mineral density in chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2016;56(7):39–46. (In Russ). doi: 10.18565/cardio.2016.7.39-46
40. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0
41. Larsen AI. Aortic calcification; from innocent bystander to independent predictor; the delicate balance in biology; da aaaCapo: Editorial accompanying 'Abdominal aortic calcification — from ancient friend to modern foe'. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(17):e20–e24. doi: 10.1177/2047487320937130
42. Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signaling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1395–1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2
43. Verbovoy AF, Tsanova IA, Mitroshina EV, Sharonova LA. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(4):91–94. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh201789491-94
44. Teplyakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, et al. Osteoprotegerin is a new independent predictor of the progression of cardiovascular pathology: chronic heart failure associated with type 2 diabetes and osteoporosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(4):141–151. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-141-151
45. Stenemo M, Nowak C, Byberg L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):55–62. doi: 10.1002/ehf.980
46. Gasanov MZ, Batyushin MM. mTOR and indicators of sarcopenia in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(3):65–69. (In Russ). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69
47. Martínez-Milla J, Aceña Á, Pello A, et al. NT-proBNP Levels Influence the Prognostic Value of Mineral Metabolism Biomarkers in Coronary Artery Disease. *J Clin Med.* 2022;11(14):4153. doi: 10.3390/jcm11144153
48. Alieva AM, Pinchuk TV, Kislyakov VA. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) is a novel biological marker in heart failure. *KMJ.* 2022;1:59–65. (In Russ). doi: 10.26269/pygh-k050
49. Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, et al. Klotho protein and the atherosclerotic cardiovascular diseases: prolonging the thread of the life. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2022;28(5):365–380. (In Russ). doi: 10.17816/medjrf110823
50. Woodward HJ, Zhu D, Hadoke PWF, MacRae VE. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4620. doi: 10.3390/ijms22094620
51. Skripnikova IA, Abirova ES, Alikhanova NA, Kosmatova OV. Vessel stiffness, calcification and osteoporosis. Common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):95–102. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-102

52. Skripnikova IA, Kolchina MA, Meshkov AN, et al. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):30–34. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3034

53. Skripnikova IA, Alikhanova NA, Yarialieva EK, et al. The level of terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular

wall condition and bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2542. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2542

54. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IA, Lifanova LS, et al. Bone Mineral Density and Metabolism in Very Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *SN Compr Clin Med*. 2019;1:451–457. doi: 10.1007/s42399-019-00065-6

ОБ АВТОРАХ

*** Ларина Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>; eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: larinav@mail.ru

Щербина Екатерина Сергеевна, ординатор кафедры; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-8123>; eLibrary SPIN: 6888-5050; e-mail: esscherbina@inbox.ru

Дрютова Валерия Валерьевна, ассистент кафедры; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-7167>; eLibrary SPIN: 5109-6434; e-mail: wpolikarpovaaaa@gmail.com

Ларин Владимир Геннадьевич, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-3407>; eLibrary SPIN: 9394-2871; e-mail: larinvladimir@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Vera N. Larina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, department head; address: 1 Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>; eLibrary SPIN: 3674-9620; e-mail: larinav@mail.ru

Ekaterina S. Shcherbina, department resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8619-8123>; eLibrary SPIN: 6888-5050; e-mail: esscherbina@inbox.ru

Valeria V. Dryutova, department assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4894-7167>; eLibrary SPIN: 5109-6434; e-mail: wpolikarpovaaaa@gmail.com

Vladimir G. Larin, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3177-3407>; eLibrary SPIN: 9394-2871; e-mail: larinvladimir@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS399808>

Скрытые (добавленные) сахара и явные риски для сердечно-сосудистой системы: обзор литературы

В.А. Сергеева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Проблема избыточного потребления сахара уже давно вызывает интерес исследователей, и на то существует множество причин. В первую очередь, это захватившая весь мир «эпидемия» неинфекционных социально значимых заболеваний — ожирения и сахарного диабета, последствия которых колоссальны для систем здравоохранения. С другой стороны, это пандемия COVID-19, которая оказалась не только наиболее смертоносной для лиц с избытком массы тела, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и повлекла за собой последствия в виде постковидного синдрома, который сам по себе может рассматриваться в качестве манифеста для развития новых заболеваний. Далеко не каждый современный человек, даже если он следит за своим питанием, всегда учитывает добавленные или скрытые сахара, содержащиеся в привычных продуктах на его столе. При этом информированность об этой проблеме остаётся на низком уровне не только со стороны пациентов, но и врачей. В связи с этим был проведён обзор и анализ актуальных данных международной и отечественной научной периодики о воздействии избыточного потребления сахаров на сердечно-сосудистую систему. Представлен краткий экскурс в историю вопроса и освещено его современное состояние. Аккумулированы последние данные по метаанализам, обзорам литературы, наблюдательным исследованиям относительно изменений в организме человека и животных, происходящих на фоне потребления избыточного количества сахаров. Подробно изложены основные патогенетические механизмы воздействия на организм чрезмерного потребления моно- и дисахаридов, среди которых ведущее значение отводится системному воспалению, эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, а также конкретным сердечно-сосудистым заболеваниям как возможному результату этих влияний.

Ключевые слова: добавленные сахара; сердечно-сосудистая система; ожирение; атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; воспаление.

Как цитировать:

Сергеева В.А. Скрытые (добавленные) сахара и явные риски для сердечно-сосудистой системы: обзор литературы // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 105–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS399808>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS399808>

Hidden (added) sugar and clear cardiovascular risk: literature review

Victoria A. Sergeeva

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Excessive sugar consumption has long been of interest to researchers, and this has various causes. First, the "epidemic" of noninfectious socially significant diseases globally, i.e., obesity and diabetes mellitus, has huge effects on the healthcare systems. Second, the COVID-19 pandemic turned out to be not only the most deadly for people with an overweight status, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases but also entailed consequences in the form of post-COVID syndrome, which can be considered a manifesto of new diseases. Not every modern person, even if he/she watches his/her diet, always takes into account the added or hidden sugars contained in usual products on the table. Moreover, awareness of this problem remains at a low level not only among patients but also doctors. A review and analysis of current data from international scientific journals on the effect of excessive sugar consumption on the cardiovascular system was conducted. A brief excursion into the history of the issue and its current state was given. The review also presents data from recent meta-analyses, narrative reviews, and observational studies on the changes in humans and animals that occur against the background of excessive consumption of sugars. The main pathogenic mechanisms of the effect of excessive consumption of mono- and disaccharides on the body are described in detail, which mainly included systemic inflammation, endothelial dysfunction, progression of atherosclerosis, and cardiovascular diseases, as a possible result of these influences.

Keywords: added sugars; cardiovascular system; obesity; atherosclerosis; endothelial dysfunction; inflammation.

To cite this article:

Sergeeva VA. Hidden (added) sugar and clear cardiovascular risk: literature review. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):105–114.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS399808>

Received: 09.05.2023

Accepted: 30.05.2023

Published: 10.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Сладкие продукты — ежедневные компоненты пищевого рациона современного человека. Просыпаясь, многие начинают завтрак с углеводов, также многие не отказываются включить сладкие продукты в свой ужин, значительное число людей восполняют ими перекусы среди рабочего дня. Известно, что древние люди, начиная с человека умелого, питались в основном мясом и растениями, углеводная составляющая их рациона была минимальной [1]. Добыча сладких диких фруктов и ягод во многом зависела от удачи собирательства и умения конкурировать с другими животными и птицами, населяющими общие зоны обитания.

Начиная с раннего Средневековья, благодаря Крестовым походам, зажиточная часть населения Европы узнала и полюбила вкус мёда, который привозили рыцари со Среднего Востока, однако вплоть до XVIII в. потребление сахара всё ещё оставалось на достаточно низком уровне из-за отсутствия технологий его переработки [2]. На рубеже XVIII и XIX вв., в период активного проникновения в Европу сахарного тростника, а затем и свёклы, развитие технологий рафинирования привело к удешевлению этого продукта и повсеместному его распространению [2]. Началось производство десертов, сладкой выпечки, шоколада, появилась традиция подслащивания чая и кофе, к тому времени уже давно полюбившихся европейскому человеку.

При оценке исторических сведений выяснилось, что с XVIII по XX вв. в Англии потребление сахаров возросло более чем на 2000%, что в целом отражает общемировую тенденцию [3]. В XXI в. можно говорить скорее не об употреблении сахаров, а о злоупотреблении ими. Этому способствовала популяризация гиполлипидемической диеты, начавшаяся примерно с 60–70-х гг. XX в. и связанная с вектором изучения липидного обмена в свете атеросклероза, а также повсеместное распространение подслащённых напитков [4]. История последних была начата аптекарем J.S. Pemberton из Атланты в XVIII в., который объединил колу (орех с кофеином из Африки) с кокой (стимулятор из Южной Америки) и создал тонизирующий напиток, впоследствии названный Coca-Cola. Возможно, история осталась бы без продолжения, если бы в 1904 году предприниматель и политик A.G. Candler не выкупил патент на формулу у правообладателя и вскоре не начал массовое производство напитка. Распространению и популяризации Coca-Cola в Европе способствовало тесное сотрудничество компании с военным министерством США во время Второй мировой войны. В результате мощной лоббистской кампании закрывались глаза на правила нормирования сахара в напитке, а при поддержке правительства США в европейских странах массово строились заводы Coca-Cola, что в конечном итоге позволило ей стать самым популярным подслащённым безалкогольным напитком во всём мире [5].

Даже в настоящее время — в эру информационных технологий — осведомлённость населения о вреде избыточного потребления сахаров недостаточно высока, при работе с пациентами лечащие врачи по-прежнему в большинстве случаев делают акценты только на гиполлипидемической диете. Многочисленные исследования и публикации дают реальные представления о тех потенциальных негативных эффектах, которые оказывают сахара. Речь идёт, прежде всего, о так называемых скрытых или добавленных сахарах (added sugars), к которым относятся сахара, которые добавляют в пищевые продукты в процессе приготовления [6]. К этой же категории можно отнести сахар-песок или рафинад, который используют для подслащивания пищи, чая, кофе, а также сахара, содержащиеся в мёде, сиропе, концентрированных фруктовых и овощных соках, безалкогольных газированных напитках. При этом исключаются природные сахара, содержащиеся в молоке, фруктах и овощах. Актуальность проблемы диктуется прогрессивным ростом потребления населением добавленных сахаров практически во всех странах мира, наступлением неинфекционной «эпидемии» ожирения в мире и распространением ассоциированных с ним заболеваний, среди которых сердечно-сосудистая патология занимает одно из лидирующих мест. Начало обсуждения этой проблемы было положено исследованиями J. Yudkin и соавт. ещё в 60–70-е гг. XX в., которые продемонстрировали прямую зависимость между высоким потреблением сахара и увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [7]. С тех пор произошло значительное накопление информации, не только не опровергающей эти результаты, но и подкрепляющей их новыми негативными фактами.

Цель работы — осветить аккумулярованные данные мировой научной литературы за последние годы относительно влияний избыточного потребления сахаров на сердечно-сосудистую систему и представить их потенциальный континуум в виде конкретных заболеваний.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проанализировано более 100 источников литературы за последние 10 лет по теме обзора. Поиск информации производился в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary (РИНЦ), CyberLeninka с помощью следующих комбинаций ключевых слов на русском и английском языке: «добавленные сахара», «сердечно-сосудистая система», «ожирение», «эндотелиальная дисфункция», «воспаление», «ожирение». При отборе данных предпочтение отдавалось систематическим обзорам, метаанализам и рандомизированным контролируемым испытаниям, опубликованным за последние годы. При дублировании данных в нескольких источниках и отсутствии доступа к полному тексту статей 18 публикаций было исключено из числа цитируемых. В итоговый список вошли 52 наиболее релевантных источника литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь потребления сахаров и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

«Эпидемия» ожирения и ассоциированных с ним заболеваний — острая тема для дискуссий в медицине последних десятилетий. На связь между увеличением потребления добавленных сахаров в ежедневном пищевом рационе и ростом числа лиц с избыточной массой тела в популяции было обращено внимание американских исследователей во главе с S. Faruque [8]. Проведённый авторами исторический анализ потребления американским населением сахаров, основанный на данных Национального центра статистики здравоохранения, продемонстрировал прогрессивный рост с 1970-х гг. по 1999 год, когда был зафиксирован максимум потребления (111 г/сут) с последующим небольшим снижением, начиная с 2000-х гг. Именно в этот временной промежуток прогрессивно увеличивалось число лиц с ожирением в США, катастрофическая ситуация сложилась и среди детского населения [8]. Декларированная Американской кардиологической ассоциацией норма потребления сахаров составляет до 25 г/сут для взрослой женщины и 37,5 г/сут — для взрослого мужчины [9]. К настоящему времени 68% населения США имеет избыточный вес и в среднем употребляет более 300% рекомендуемой дневной нормы добавленных сахаров [8]. К сожалению, более чем 1/2 населения Российской Федерации также страдает ожирением либо имеет избыток массы тела [10].

Совершенствование технологий переработки сахаров привело к интеграции их в продукты питания и безалкогольные газированные напитки в количествах и концентрациях, которые не встречаются в природе и вряд ли встречались в истории эволюции человечества [11], а западная культура потребления фастфуда, получившая практически повсеместное распространение, лишь способствовала закреплению нездоровых привычек питания. При потреблении избытка сахаров в организме человека наблюдается каскад патофизиологических процессов, в основе которых лежит гипергликемия, ведущая к гиперинсулинемии и окислительному стрессу (ОС) [12]. Снижение чувствительности клеток к инсулину на фоне его переизбытка ведёт к гипергликемии и инсулинорезистентности, находящейся в основе развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Негативная роль избыточного потребления сахаров в развитии СД 2 продемонстрирована множеством про- и ретроспективных исследований [13–15].

При оценке эффектов потребления в пищу добавленных сахаров следует подразумевать комплексное воздействие на организм основных моносахаридов — глюкозы и фруктозы. По данным ряда авторов, избыточное потребление глюкозы ответственно за накопление подкожного жира, а фруктозы — висцерального [16]. Ложное представление о безопасности фруктозы по сравнению с глюкозой приводит к её избыточному потреблению (продукты

на основе фруктозы особенно популярны среди диабетиков и спортсменов ввиду низкого гликемического индекса) и имеет под собой неблагоприятные последствия. Ввиду различий метаболизма моносахаридов утилизация фруктозы в печени приводит к липогенезу *de novo*, постпрандиальному повышению содержания триглицеридов, дисбалансу в липидном обмене с висцеральным отложением жира, а также к снижению секреции инсулина и лептина — гормонов, которые, как известно, регулируют энергетический гомеостаз за счёт уменьшения потребления пищи и увеличения расхода энергии [2, 16, 17]. Отдельная роль добавленных сахаров в развитии избытка массы тела продемонстрирована рядом исследований, изучавших усиление генетических эффектов ожирения на фоне высокого потребления сладких продуктов у взрослых и детей [18, 19].

Помимо изучения влияния добавленных сахаров на жировой обмен и массу тела, имеется целый ряд исследований, демонстрирующих увеличение синтеза мочевой кислоты у лабораторных животных и людей на фоне избыточного потребления сахаров [20]. На фоне увеличения потребления безалкогольных сахаросодержащих напитков, особенно на кукурузном сиропе с высоким содержанием фруктозы, набирающих популярность в последние десятилетия в США, показано увеличение риска развития подагры [21].

Ожирение, дислипидемия, метаболические расстройства, являющиеся следствием потребления избытка сахаров, сами по себе служат патогенетическими факторами повышения артериального давления (АД). Однако имеются данные, основанные на результатах исследований, напрямую свидетельствующие о влиянии потребления сахаров на повышение уровня АД как среди лабораторных животных [22, 23], так и среди людей [21, 24]. Связь с подъёмами АД прослеживается и на фоне активации ОС, обусловленного избыточным потреблением глюкозы. Увеличенный метаболический поток глюкозы за счёт её митохондриального окисления приводит к увеличению производства активных форм кислорода (АФК) [25]. Помимо митохондриального пути, в производство АФК с участием глюкозы могут быть вовлечены никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза, сорбитоловый путь, активированное гликирование и инсулиновый путь. На множестве экспериментальных моделей продемонстрирована прямая связь повышения АФК и снижения антиоксидантов при артериальной гипертензии (АГ) [12]. Наиболее значимое влияние ОС прослеживается в отношении индукции эндотелиальной дисфункции (ЭД), являющейся одним из важнейших патогенетических механизмов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. По данным перекрёстного анализа данных NHANES, прямая зависимость повышений АД и потребления подслащённых напитков наблюдается уже у подростков [26].

Одним из значимых и наиболее часто обсуждаемых аспектов потребления избыточного количества сахаров

является системное низкоактивное воспаление, ответственное за развитие ряда патологий, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [21]. К настоящему времени накоплено достаточное количество информации, полученной из рандомизированных и наблюдательных исследований, в которых продемонстрировано повышение содержания множества провоспалительных цитокинов на фоне высокоуглеводной диеты. В большинстве из них сообщается о повышении концентрации С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , гаптоглобина, трансферрина, хемотаксического белка моноцитов-1, Е-селектина, ингибитора активатора плазминогена-1, Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [27–29]. Повышение содержания этих маркеров может обуславливать снижение иммунной компетентности и даже раннее старение, как показано в недавнем обзоре американских авторов, в котором обсуждается прямая связь потребления большого количества сахаров, митохондриальной дисфункции, системного воспаления и старения [30]. С другой стороны, в ряде работ показано самостоятельное значение потребления фруктозы в развитии печёночного и системного воспаления, связанного с изменением микробиоты. Фруктоза может способствовать перемещению микробных веществ из кишечного тракта в кровоток воротной вены, активировать пути NF- κ B и JAK2/STAT3 через TLR4 и высвобождать воспалительные факторы, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [31]. В то же время потребление фруктозы также может повышать проницаемость кишечника и способствовать высвобождению воспалительных факторов в печень, усиливая печёночное и системное воспаление [32]. Также было установлено, что фруктокиназа — ключевой фермент метаболизма фруктозы — играет важную роль в воспалении, вызванном неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [33].

Основные патогенетические механизмы, обуславливающие развитие сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с избыточным потреблением сахаров

Суммируя различные факторы воздействия избыточного потребления сахаров на организм человека и лабораторных животных, можно акцентировать внимание на нескольких ведущих патогенетических механизмах, имеющих первостепенное значение в свете негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Эндотелий сосудов — высокоактивная ткань, секретирующая различные биологически активные субстраты, участвующие в регуляции гемодинамики, гемостаза, иммунных реакциях, регенерации и других процессах [34]. При развитии дисбаланса в универсальной регуляторной системе эндотелия (преобладание вазоконстрикции над вазорелаксацией, протромботического состояния над фибринолитическим, снижения факторов роста с увеличением их ингибиторов и т.д.) развивается ЭД [34]. Снижение доступности NO (оксида азота,

важнейшего вазодилатирующего фактора) вследствие недостаточного синтеза или избыточного разрушения приводит к увеличению сосудистого тонуса и постепенному ремоделированию сосудистой стенки в виде гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток стенок сосудов, активации синтеза соединительнотканного матрикса, а в конечном итоге — к увеличению сосудистой жёсткости и прогрессированию атеросклероза [35]. Непосредственно с ЭД связана активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и процессов тромбообразования. По данным иммуногистохимических исследований, на поверхности эндотелиальных клеток экспрессируется подавляющая часть ангиотензинпревращающего фермента, осуществляющего превращение ангиотензина (АТ) I в АТ II. Участие ангиотензинпревращающего фермента в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез вазоконстриктора АТ II и в условиях ускоренной деградации брадикинина, что приводит к снижению интенсивности синтеза NO-эндотелиального фактора релаксации и повышению тонуса сосудов [36]. Известно о роли активации РААС в большинстве сердечно-сосудистых заболеваний, от АГ до сердечной недостаточности; большинство современных кардиологических препаратов в качестве патогенетических лечебных целей преследуют именно влияние на РААС. Помимо вазодилатирующей функции оксид азота ответственен за ряд системных эффектов в просвете сосуда, в том числе способен блокировать агрегацию тромбоцитов, липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии, «прилипание» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина [37]. Соответственно, ЭД, при которой отмечается снижение интенсивности синтеза оксида азота, сопровождается активацией процессов тромбообразования, ускорением роста атеросклеротических бляшек с возможной их последующей нестабильностью, ведущей к хорошо известному каскаду прогрессирования коронарной болезни сердца, развития острого коронарного синдрома и тромбозов.

Увеличение массы тела, метаболические сдвиги, усиление ОС, дислипидемия и выработка провоспалительных цитокинов — хорошо изученные триггеры ЭД, описанные также при избыточном потреблении сахаров. Беспрецедентным можно считать уникальное рандомизированное слепое перекрёстное исследование J. Loader и соавт., проведённое на небольшом числе добровольцев и впервые продемонстрировавшее развитие ЭД на фоне гипергликемии, индуцированной приёмом подслащённых безалкогольных напитков [38]. Авторами показано, что при сравнении реакции эндотелия у здоровых добровольцев на приём 600 мл воды и такого же количества подслащённого безалкогольного напитка при приёме последнего обнаруживаются признаки ЭД как на уровне микро-, так и макрососудов, на что указывало снижение реакции сосудов на ионофорез ацетилхолина и снижение поток-опосредованной дилатации. Аналогичное снижение эндотелиальной функции наблюдали во время острой

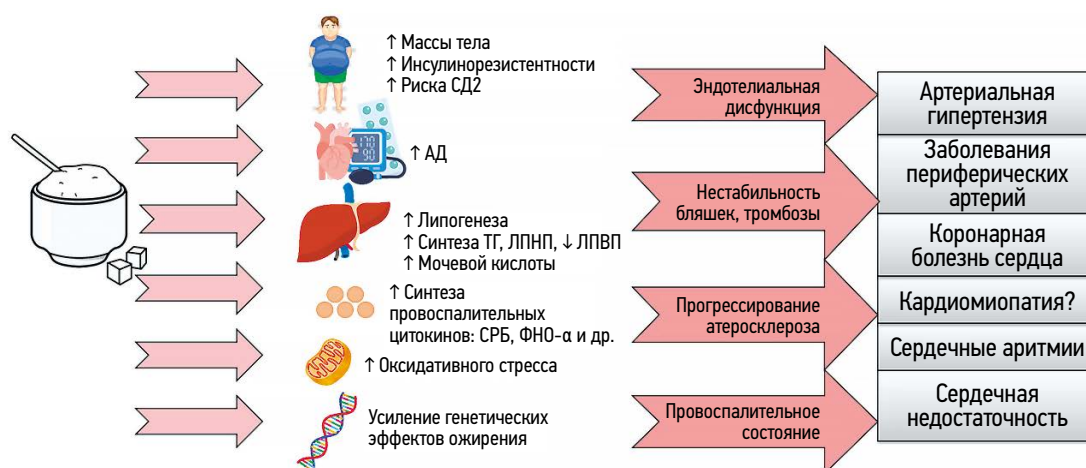


Рис. 1. Влияние избыточного потребления сахаров на сердечно-сосудистую систему.

Примечание. ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Fig. 1. Effects of excessive sugar consumption on the cardiovascular system.

Note. ТГ — triglycerides, ЛПНП — low density lipoproteins, ЛПВП — high density lipoproteins, СРБ — C-reactive protein, ФНО-α — tumor necrosis factor alpha.

гипергликемии на модели крыс *in vivo* [38]. Кроме того, эксперименты *ex vivo* показали, что хотя продукция АФК увеличивалась во время острой гипергликемии, биодоступность оксида азота в эндотелии снижалась, несмотря на отсутствие изменений в состоянии активации эндотелиальной синтетазы оксида азота [38]. Таким образом, полученные данные позволяют удостовериться в прямой индукции ЭД, опосредованной употреблением подслащённых напитков, частично связанной с усилением ОС, который снижает биодоступность NO [38].

Помимо прогрессирования сосудистых поражений в рамках атеросклероза, АГ, потенцировании сердечной недостаточности, приём избыточного количества сахаров может быть ответственен и за кардиомиопатию. В литературе имеются единичные наблюдения, косвенно свидетельствующие в пользу этого предположения. В нескольких работах оценивали влияние диеты с высоким содержанием фруктозы на фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) крыс. Сообщалось о снижении сократительной способности ЛЖ независимо от пред- и постнагрузки и частоты сердечных сокращений, увеличении конечно-диастолического объёма [39, 40]. A.J. Davidoff и K. Dutta и соавт. [41, 42] показали, что потребление диеты с высоким содержанием сахарозы (68% общей энергии) также снижает сократительную способность изолированных кардиомиоцитов у крыс. Исследований влияния сахаров на кардиомиоциты у человека не проводилось. Однако в последние годы принято выделять диабетическую кардиомиопатию, в качестве ведущей причины которой рассматривается гипергликемия, наблюдающаяся при чрезмерном употреблении сахаросодержащих продуктов. Было высказано предположение, что ОС, активность которого возрастает у потребителей сахаров, может быть ответственен за ремоделирование и дисфункцию миокарда со снижением его

сократительной способности. Экспериментальные данные, полученные на собаках и кроликах, продемонстрировали, что АФК-производные ксантин-ксантиноксидазы снижают сократительную способность у анестезированных собак и давление в ЛЖ изолированного перфузируемого сердца кролика [43]. Эти же авторы показали возможность супероксиддисмутазы — антиоксидантного фермента — устранять эти негативные воздействия [43].

Влияние потребления сахаров на развитие сердечных аритмий иллюстрирует целый ряд публикаций, акцентирующих внимание на нескольких потенциальных патогенетических механизмах, в которых причинами электрической нестабильности миокарда называются системное воспаление и метаболические сдвиги [44, 45]. В отношении развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий большинство публикаций посвящено потреблению фруктозы, где определённая роль отводится изменению патогенетической оси кишечник–сердце с акцентом внимания на способности фруктозы изменять состав микробиоты кишечника и индуцировать развитие сначала локального, а затем — и низкоактивного системного воспаления вследствие всасывания продуктов воспаления [45, 46]. Было показано, что при дисбактериозе, вызванном употреблением избытка фруктозы, изменяется также барьерная функция кишечника, и снижается интенсивность экспрессии белков плотного межклеточного соединения (окклюдина и zonula occludens-1) [47]. На фоне системного воспаления отмечается электрическая нестабильность миокарда. Высокая вероятность развития НАЖБП вследствие чрезмерного употребления фруктозы также может послужить причиной развития различных нарушений сердечного ритма у таких людей. Как было показано, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск возникновения фибрилляции предсердий и желудочковых

аритмий [48], а с возрастом и при наличии СД 2 такая вероятность в отношении фибрилляции предсердий ещё более увеличивается [49]. Кроме этого, имеются данные, что инсулинорезистентность, опосредованная фруктозой, вызывает не только кальциевый дисгомеостаз, но и структурное ремоделирование предсердий, тем самым способствуя прогрессированию фибрилляции предсердий [50].

Наглядно факторы риска потребления избытка сахаров и патогенетические механизмы его влияния на сердечно-сосудистую систему представлены на рис. 1.

Перспективы

Вопросы здорового питания являются актуальной темой для дискуссии во все времена. Сбалансированная диета важна не только для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и для здоровых людей с точки зрения профилактики этой патологии.

В разгаре пандемии COVID-19 многие люди, в том числе молодого возраста, столкнулись с проблемой изоляции, гиподинамией, психологическими травмами, их образ жизни далеко не всегда соответствовал понятию «здоровый» и с точки зрения пищевого рациона [51]. При этом, как часто принято говорить о молодых, это взрослые пациенты, которые ждут нас завтра. Вне зависимости от возраста и того, в какой форме человек перенёс новую коронавирусную инфекцию, подавляющее большинство испытывали или продолжают испытывать различные клинические проявления в постковидный период. Во многих источниках литературы продемонстрирован целый спектр сердечно-сосудистых и неврологических симптомов, развившихся у пациентов после COVID-19 и фактически ставших манифестом новой патологии, требующей постоянной терапии и контроля. В связи с этим вопросы правильного питания в ещё продолжающуюся пандемию новой коронавирусной инфекции приобретают новый смысл, фактически являясь самостоятельным аспектом комплексного лечения.

Отдельного внимания заслуживают пожилые коморбидные пациенты, перенёсшие инфекцию значительно тяжелее молодых, на примере которых был показан потенциальный риск развития COVID-19-ассоциированной саркопении, негативные последствия которой могут сказаться не только на качестве, но и на продолжительности

жизни [52]. Общность ряда патогенетических факторов развития саркопении и следствия потребления избытка сахаров настораживает и может открыть новое направление для обсуждения. При этом для пожилых пациентов как с саркопенией, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями вопросы нутритивной поддержки и рационального питания являются ключевыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ актуальных данных литературы продемонстрировал необходимость акцентирования внимания на проблеме добавленных (скрытых) сахаров, ненормированное потребление которых приводит к развитию множества негативных патофизиологических воздействий на сердечно-сосудистую систему и на организм в целом. Однако окончательные выводы о роли добавленных сахаров в рационе человека ещё не сделаны, продолжают накапливаться новые сведения и научная дискуссия. При обсуждении с пациентами сердечно-сосудистого профиля вопросов, касающихся немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни, целесообразно уделять должное значение вопросам рационального питания и информировать их о вреде избыточного потребления сахара.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке публикации.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автором осуществлена разработка концепции статьи, анализ научных данных, написание текста, создание графического элемента и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. Not specified.

Competing interests. The author declares that she has no competing interests.

Authors' contribution. The author developed the concept of the article, analyzed scientific data, wrote the text, created a graphic element and edited the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baltic M.Z., Boskovic M. When man met meat: Meat in human nutrition from ancient times till today // *Proc Food Sci.* 2015. N. 5. P. 6–9. doi: 10.1016/j.profoo.2015.09.002
2. Tappy L., Lê K.A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity // *Physiol Rev.* 2010. Vol. 90, N 1. P. 23–46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009
3. Rivard C., Thomas J., Lanaspá M.A., et al. Sack and sugar, and the aetiology of gout in England between 1650 and 1900 // *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Vol. 52, N 3. P. 421–426. doi: 10.1093/rheumatology/kes297
4. Carbone S., Billingsley H.E., Lavie C.J. The Effects of Dietary Sugars on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Disease-Related Mortality: Finding the Sweet Spot // *Mayo Clin Proc.* 2019. Vol. 94, N 12. P. 2375–2377. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.10.017
5. Elmore B.J. Citizen Coke: The Making of Coca-Cola Capitalism. New York: W.W. Norton & Company, 2015.
6. Yang Q., Zhang Z., Gregg E.W., et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults // *JAMA Intern Med.* 2014. Vol. 174, N 4. P. 516–524. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13563

7. Yudkin J. Sugar and ischaemic heart disease // *Practitioner*. 1967. Vol. 198, N 187. P. 680–683.
8. Faruque S., Tong J., Lacmanovic V., et al. The Dose Makes the Poison: Sugar and Obesity in the United States — a Review // *Pol J Food Nutr Sci*. 2019. Vol. 69, N 3. P. 219–233. doi: 10.31883/pjfn/110735
9. Johnson R.K., Appel L.J., Brands M., et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2009. Vol. 120, N 11. P. 1011–1020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627
10. Росстат изучил рацион россиян [интернет]. Федеральная служба государственной статистики [дата обращения: 22.06.2023]. Доступ по ссылке: <http://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761>
11. Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 11. P. 1356–1364. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
12. Prasad K., Dhar I. Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease // *Int J Angiol*. 2014. Vol. 23, N 4. P. 217–226. doi: 10.1055/s-0034-1387169
13. Basu S., Yoffe P., Hills N., Lustig R.H. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 2. e57873. doi: 10.1371/journal.pone.0057873
14. Goran M.I., Ulljaszek S.J., Ventura E.E. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective // *Glob Public Health*. 2013. Vol. 8, N 1. P. 55–64. doi: 10.1080/17441692.2012.736257
15. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Lucan S.C. Added fructose: A principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences // *Mayo Clin Proc*. 2015. Vol. 90, N 3. P. 372–381. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.019
16. Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L., et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans // *J Clin Invest*. 2009. Vol. 119, N 5. P. 1322–1334. doi: 10.1172/JCI37385
17. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: What have we learned 10 years later // *Pediatr Obes*. 2013. Vol. 8, N 4. P. 242–248. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x
18. Qi Q., Chu A.Y., Kang J.H., et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 15. P. 1387–1396. doi: 10.1056/NEJMoa1203039
19. Davis J.N., Lê K.A., Walker R.W., et al. Increased hepatic fat in overweight Hispanic youth influenced by interaction between genetic variation in PNPLA3 and high dietary carbohydrate and sugar consumption // *Am J Clin Nutr*. 2010. Vol. 92, N 6. P. 1522–1527. doi: 10.3945/ajcn.2010.30185
20. Choi J.W., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59, N 1. P. 109–116. doi: 10.1002/art.23245
21. Malik V.S., Hu F.B. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases // *Nat Rev Endocrinol*. 2022. Vol. 18, N 4. P. 205–218. doi: 10.1038/s41574-021-00627-6
22. Tran L.T., Yuen V.G., McNeill J.H. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension // *Mol Cell Biochem*. 2009. Vol. 332, N 1–2. P. 145–159. doi: 10.1007/s11010-009-0184-4
23. Dhar I., Dhar A., Wu L., Desai K.M. Increased methylglyoxal formation with upregulation of renin angiotensin system in fructose fed Sprague Dawley rats // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 9. e74212. doi: 10.1371/journal.pone.0074212
24. Liu Q., Ayoub-Charette S., Khan T.A., et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Incident Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, N 24. e010977. doi: 10.1161/JAHA.118.010977
25. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54, N 6. P. 1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
26. Nguyen S., Choi H.K., Lustig R.H., Hsu C.Y. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents // *J Pediatr*. 2009. Vol. 154, N 6. P. 807–813. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.015
27. Aeberli I., Gerber P.A., Hochuli M., et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. 2011. Vol. 94, N 2. P. 479–485. doi: 10.3945/ajcn.111.013540
28. Qi X., Chiavaroli L., Lee D., et al. Effect of Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 19. P. 3986. doi: 10.3390/nu14193986
29. Sørensen L.B., Raben A., Stender S., Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans // *Am J Clin Nutr*. 2005. Vol. 82, N 2. P. 421–427. doi: 10.1093/ajcn.82.2.421
30. Valencia A.P., Nagaraj N., Osman D.H., et al. Are fat and sugar just as detrimental in old age? // *Geroscience*. 2021. Vol. 43, N 4. P. 1615–1625. doi: 10.1007/s11357-021-00390-6
31. Zhou X., Zhang X., Niu D., et al. Gut microbiota induces hepatic steatosis by modulating the T cells balance in high fructose diet mice // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 6701. doi: 10.1038/s41598-023-33806-8
32. Sen T., Cawthon C.R., Ihde B.T., et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity // *Physiol Behav*. 2017. N 173. P. 305–317. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.027
33. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2018. Vol. 68, N 5. P. 1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
34. Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А., и др. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012. Т. 123, № 4–1. С. 20–31.
35. Daiber A., Steven S., Weber A., et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br J Pharmacol*. 2017. Vol. 174, N 12. P. 1591–1619. doi: 10.1111/bph.13517
36. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., et al. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 13. P. 6702. doi: 10.3390/ijms22136702
37. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture // *J Intern Med*. 2014. Vol. 276, N 6. P. 618–632. doi: 10.1111/joim.12296
38. Loader J., Meziat C., Watts R., et al. Effects of Sugar-Sweetened Beverage Consumption on Microvascular and Macrovascular Function in a Healthy Population // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. Vol. 37, N 6. P. 1250–1260. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308010
39. Vasanji Z., Cantor E.J., Juric D., et al. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006. Vol. 291, N 4. P. C772–C780. doi: 10.1152/ajpcell.00086.2005
40. Chang K.C., Liang J.T., Tseng C.D., et al. Aminoguanidine prevents fructose-induced deterioration in left ventricular-arterial coupling in Wistar rats // *Br J Pharmacol*. 2007. Vol. 151, N 3. P. 341–346. doi: 10.1038/sj.bjp.0707223
41. Davidoff A.J., Mason M.M., Davidson M.B., et al. Sucrose-induced cardiomyocyte dysfunction is both preventable and reversible with clinically relevant treatments // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004. Vol. 286, N 5. P. E718–E724. doi: 10.1152/ajpendo.00358.2003

42. Dutta K., Podolin D.A., Davidson M.B., Davidoff A.J. Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance // *Diabetes*. 2001. Vol. 50, N 5. P. 1186–1192. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1186
43. Prasad K., Kalra J., Bharadwaj L. Cardiac depressant effects of oxygen free radicals // *Angiology*. 1993. Vol. 44, N 4. P. 257–270. doi: 10.1177/000331979304400401
44. Gowen B.H., Reyes M.V., Joseph L.C., Morrow J.P. Mechanisms of Chronic Metabolic Stress in Arrhythmias // *Antioxidants* (Basel). 2020. Vol. 9, N 10. P. 1012. doi: 10.3390/antiox9101012
45. Cheng W.L., Li S.J., Lee T.I., et al. Sugar Fructose Triggers Gut Dysbiosis and Metabolic Inflammation with Cardiac Arrhythmogenesis // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, N 7. P. 728. doi: 10.3390/biomedicines9070728
46. Ji Y., Yin Y., Sun L., Zhang W. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 9. P. 3066. doi: 10.3390/ijms21093066
47. Wang Y., Qi W., Song G., et al. High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats // *Mediators Inflamm*. 2020. N 2020. P. 6672636. doi: 10.1155/2020/6672636
48. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis // *J Clin Transl Hepatol*. 2017. Vol. 5, N 2. P. 134–141. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005
49. Mantovani A., Dauriz M., Sandri D., et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis // *Liver Int*. 2019. Vol. 39, N 4. P. 758–769. doi: 10.1111/liv.14044
50. Chan Y.H., Chang G.J., Lai Y.J., et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance // *Cardiovasc Diabetol*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s12933-019-0928-8
51. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Изменение образа жизни студентов-медиков в период пандемии COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. 2022. № 1. С. 64–71. doi: 10.37489/2588-0519-2022-1-64-71
52. Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Саркопения, ассоциированная с COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2022. Т. 25, № 11. С. 105–112. doi: 10.17116/profmed20225111105

REFERENCES

1. Baltic MZ, Boskovic M. When man met meat: Meat in human nutrition from ancient times till today. *Proc Food Sci*. 2015;5:6–9. doi: 10.1016/j.profoo.2015.09.002
2. Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 2010;90(1):23–46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009
3. Rivard C, Thomas J, Lanaspá MA, et al. Sack and sugar, and the aetiology of gout in England between 1650 and 1900. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):421–426. doi: 10.1093/rheumatology/kes297
4. Carbone S, Billingsley HE, Lavie CJ. The Effects of Dietary Sugars on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Disease-Related Mortality: Finding the Sweet Spot. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2375–2377. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.10.017
5. Elmore BJ. Citizen Coke: The Making of Coca-Cola Capitalism. New York: W.W. Norton & Company; 2015.
6. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):516–524. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13563
7. Yudkin J. Sugar and ischaemic heart disease. *Practitioner*. 1967;198(187):680–683.
8. Faruque S, Tong J, Lacmanovic V, et al. The Dose Makes the Poison: Sugar and Obesity in the United States — a Review. *Pol J Food Nutr Sci*. 2019;69(3):219–233. doi: 10.31883/pjfn.110735
9. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(11):1011–1020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627
10. Rosstat izuchil ratsion rossiyan [Internet]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [cited 22 June 2023]. Available from: <http://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761>
11. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010;121(11):1356–1364. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
12. Prasad K, Dhar I. Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *Int J Angiol*. 2014;23(4):217–226. doi: 10.1055/s-0034-1387169
13. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One*. 2013;8(2):e57873. doi: 10.1371/journal.pone.0057873
14. Goran MI, Ulijaszek SJ, Ventura EE. High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Public Health*. 2013;8(1):55–64. doi: 10.1080/17441692.2012.736257
15. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lucan SC. Added fructose: A principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):372–381. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.019
16. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1322–1334. doi: 10.1172/JCI37385
17. Bray GA, Popkin BM. Calorie-sweetened beverages and fructose: What have we learned 10 years later. *Pediatr Obes*. 2013;8(4):242–248. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x
18. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1387–1396. doi: 10.1056/NEJMoa1203039
19. Davis JN, Lê KA, Walker RW, et al. Increased hepatic fat in overweight Hispanic youth influenced by interaction between genetic variation in PNPLA3 and high dietary carbohydrate and sugar consumption. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1522–1527. doi: 10.3945/ajcn.2010.30185
20. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):109–116. doi: 10.1002/art.23245
21. Malik VS, Hu FB. The role of sugar-sweetened beverages in the global epidemics of obesity and chronic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):205–218. doi: 10.1038/s41574-021-00627-6
22. Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2009;332(1–2):145–159. doi: 10.1007/s11010-009-0184-4
23. Dhar I, Dhar A, Wu L, Desai KM. Increased methylglyoxal formation with upregulation of renin angiotensin system in fructose fed Sprague Dawley rats. *PLoS One*. 2013;8(9):e74212. doi: 10.1371/journal.pone.0074212

24. Liu Q, Ayoub-Charette S, Khan TA, et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Incident Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e010977. doi: 10.1161/JAHA.118.010977
25. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615
26. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr.* 2009;154(6):807–813. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.015
27. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, et al. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):479–485. doi: 10.3945/ajcn.111.013540
28. Qi X, Chiavaroli L, Lee D, et al. Effect of Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *Nutrients.* 2022;14(19):3986. doi: 10.3390/nu14193986
29. Sørensen LB, Raben A, Stender S, Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):421–427. doi: 10.1093/ajcn.82.2.421
30. Valencia AP, Nagaraj N, Osman DH, et al. Are fat and sugar just as detrimental in old age? *Geroscience.* 2021;43(4):1615–1625. doi: 10.1007/s11357-021-00390-6
31. Zhou X, Zhang X, Niu D, et al. Gut microbiota induces hepatic steatosis by modulating the T cells balance in high fructose diet mice. *Sci Rep.* 2023;13(1):6701. doi: 10.1038/s41598-023-33806-8
32. Sen T, Cawthon CR, Ihde BT, et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiol Behav.* 2017;173:305–317. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.027
33. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68(5):1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
34. Loktionova IL, Pokrovskiy MV, Ragulina VA. The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo rocydarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. *Farmatsiya.* 2012;123(4–1):20–31. (In Russ).
35. Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1591–1619. doi: 10.1111/bph.13517
36. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, et al. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6702. doi: 10.3390/ijms22136702
37. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014;276(6):618–632. doi: 10.1111/joim.12296
38. Loader J, Meziat C, Watts R, et al. Effects of Sugar-Sweetened Beverage Consumption on Microvascular and Macrovascular Function in a Healthy Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1250–1260. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308010
39. Vasanji Z, Cantor EJ, Juric D, et al. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;291(4):C772–C780. doi: 10.1152/ajpcell.00086.2005
40. Chang KC, Liang JT, Tseng CD, et al. Aminoguanidine prevents fructose-induced deterioration in left ventricular-arterial coupling in Wistar rats. *Br J Pharmacol.* 2007;151(3):341–346. doi: 10.1038/sj.bjp.0707223
41. Davidoff AJ, Mason MM, Davidson MB, et al. Sucrose-induced cardiomyocyte dysfunction is both preventable and reversible with clinically relevant treatments. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(5):E718–E724. doi: 10.1152/ajpendo.00358.2003
42. Dutta K, Podolin DA, Davidson MB, Davidoff AJ. Cardiomyocyte dysfunction in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50(5):1186–1192. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1186
43. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj L. Cardiac depressant effects of oxygen free radicals. *Angiology.* 1993;44(4):257–270. doi: 10.1177/000331979304400401
44. Gowen BH, Reyes MV, Joseph LC, Morrow JP. Mechanisms of Chronic Metabolic Stress in Arrhythmias. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):1012. doi: 10.3390/antiox9101012
45. Cheng WL, Li SJ, Lee TI, et al. Sugar Fructose Triggers Gut Dysbiosis and Metabolic Inflammation with Cardiac Arrhythmogenesis. *Biomedicines.* 2021;9(7):728. doi: 10.3390/biomedicines9070728
46. Ji Y, Yin Y, Sun L, Zhang W. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3066. doi: 10.3390/ijms21093066
47. Wang Y, Qi W, Song G, et al. High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:6672636. doi: 10.1155/2020/6672636
48. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):134–141. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005
49. Mantovani A, Dauriz M, Sandri D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis. *Liver Int.* 2019;39(4):758–769. doi: 10.1111/liv.14044
50. Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):125. doi: 10.1186/s12933-019-0928-8
51. Sergeeva VA, Lipatova TE. Lifestyle Changes in Medical Students during the COVID-19 Pandemic. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2022;1:64–71. (In Russ). doi: 10.37489/2588-0519-2022-1-64-71
52. Sergeeva VA, Lipatova TE. Sarcopenia associated with COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):105–112. (In Russ). doi: 10.17116/profmed2022511105

ОБ АВТОРЕ

* **Сергеева Виктория Алексеевна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;
телефон: 8 (8452) 51-15-34;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>;
eLibrary SPIN: 8365-0053;
e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

AUTHOR INFO

* **Victoria A. Sergeeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; address: 112 Bolshaya Kazachia Str., Saratov, 410012, Russia; Phone: 8 (8452) 51-15-34;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>;
eLibrary SPIN: 8365-0053;
e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS409599>

Спонтанная диссекция передней коронарной межжелудочковой артерии у молодой женщины в поздний послеродовой период: клинический случай

А.Р. Анохина^{1,2}, Г.В. Матюшин^{1,2}, С.А. Устюгов^{1,2}, Е.И. Харьков^{2,3}, Е.А. Савченко^{2,3},
П.Н. Власов¹, В.В. Охримчук¹, В.В. Скоробогатов¹, Е.В. Попова¹, Э.Б.о. Караев³,
Н.И. Цибульская^{2,3}, Е.И. Рябков³

¹ Краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация;

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

³ Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича, Красноярск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сердечно-сосудистые осложнения во время беременности и в послеродовом периоде встречаются редко, но зачастую становятся фатальными. Одним из механизмов развития острого коронарного синдрома в послеродовом периоде является спонтанная диссекция коронарной артерии на фоне влияния половых гормонов. Ложный просвет интрамуральной гематомы перекрывает истинный, вызывая обструкцию артерии, приводя к острой гипоксии миокарда. Важно знать, что патофизиология спонтанной диссекции коронарной артерии отличается от острого коронарного синдрома на фоне разрыва атеросклеротической бляшки, что требует разного подхода к лечению таких пациентов.

Описание клинического случая. В статье описан сложный клинический случай развития острого инфаркта миокарда в послеродовом периоде у молодой девушки без факторов риска на фоне спонтанной диссекции коронарной артерии, осложнённого развитием кардиогенного шока, что потребовало экстренного чрескожного коронарного вмешательства, стентирования инфаркт-зависимой артерии, а также использования экстракорпоральной оксигенации.

Заключение. В настоящее время отсутствует однозначная и точная стратегия в отношении данной патологии, ввиду чего до сих пор возникают трудности ведения пациентов и выбора тактики лечения. По нашему мнению, должен быть обеспечен индивидуальный подход к каждому пациенту, принимая во внимание общее состояние организма, тип и объём диссекции, её последствия и осложнения, а также, несомненно, опыт и технические возможности клиники.

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарной артерии; инфаркт миокарда; экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Как цитировать:

Анохина А.Р., Матюшин Г.В., Устюгов С.А., Харьков Е.И., Савченко Е.А., Власов П.Н., Охримчук В.В., Скоробогатов В.В., Попова Е.В., Караев Э.Б.о., Цибульская Н.И., Рябков Е.И. Спонтанная диссекция передней коронарной межжелудочковой артерии у молодой женщины в поздний послеродовой период: клинический случай // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS409599>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS409599>

Spontaneous anterior coronary interventricular artery dissection in a young woman in the late postpartum period: clinical case

Alena R. Anokhina^{1,2}, Gennady V. Matyushin^{1,2}, Sergei A. Ustyugov^{1,2}, Evgeny I. Kharkiv^{2,3}, Evgeny A. Savchenko^{2,3}, Petr N. Vlasov¹, Vadim V. Okhrimchuk¹, Valentin V. Skorobogatov¹, Ekaterina V. Popova¹, Elnur B. Karaev³, Natalya I. Tsibulskaya^{2,3}, Evgeny I. Ryabkov³

¹ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation;

² Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

³ Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular complications during pregnancy and postpartum period are rare but often fatal. The causes and mechanisms of the development of such complications are not fully understood. Spontaneous dissection of the coronary artery against the background of the influence of sex hormones is one of the mechanisms for the development of acute coronary syndrome in the postpartum period. The false lumen of the intramural hematoma overlaps the true lumen, causing arterial obstruction, leading to acute myocardial hypoxia. Thus, awareness that the pathophysiology of spontaneous coronary artery dissection differs from that of acute coronary syndrome associated with atherosclerotic plaque rupture is important, and these patients require different treatment approaches. Currently, an unambiguous and precise strategy for this pathology has not been established, which is why difficulties remain in the management of these patients and choosing treatment strategies.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The article describes a complex clinical case of the development of acute myocardial infarction in the postpartum period in a young woman without risk factors against the background of spontaneous dissection of the coronary artery, complicated by cardiogenic shock, which required emergency percutaneous coronary intervention and stenting of the infarct-dependent artery. The postoperative period proceeded with complications, and extracorporeal membrane oxygenation was required. However, an integrated approach and correctly chosen treatment strategies help stabilize the patient's condition.

CONCLUSION: Currently, no unambiguous and precise strategy of treatment has been established, so difficulties remain in the management of patients and decision making. In our opinion, an individual patient approach should be followed, taking into account the general state of the organism, type and volume of dissection, consequences and complications, and experience and technical capabilities of the clinic.

Keywords: spontaneous coronary artery dissection; myocardial infarction; extracorporeal membrane oxygenation.

To cite this article:

Anokhina AR, Matyushin GV, Ustyugov SA, Kharkiv EI, Savchenko EA, Vlasov PN, Okhrimchuk VV, Skorobogatov VV, Popova EV, Karaev EB, Tsibulskaya NI, Ryabkov EI. Spontaneous anterior coronary interventricular artery dissection in a young woman in the late postpartum period: clinical case. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):115–122. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS409599>

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из самых частых причин развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), связанного с беременностью и послеродовым периодом, является спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА). СДКА — это интрамуральная гематома в стенке артерии, которая сдавливает истинный просвет. В основе развития диссекции артерий лежит 2 механизма. При первом из них под воздействием тех или иных причин происходит повреждение интимы артерии с последующим её надрывом, что, в свою очередь, приводит к формированию ложного канала [1, 2]. При втором механизме возникает кровотечение из *vasa vasorum* в сосудистую стенку, которое отслаивает её нарастающей внутрисосудистой гематомой [1, 2]. Уменьшение коронарного кровоснабжения ведёт к ишемии и, как следствие, к некрозу мышцы сердца, приводя к развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Несвоевременное лечение этого состояния может закончиться острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком и смертью. Гормональные перестройки, а также физиологические трансформации во время беременности повышают риск возникновения такого жизнеугрожающего осложнения, как СДКА, поэтому чаще всего это состояние развивается у молодых женщин [1, 3]. Ввиду редкости подобного осложнения многоцентровых рандомизированных исследований по его изучению не проводилось, а рекомендации по лечению отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Пациентка Ф., 20 лет, находилась на стационарном лечении с 28.10.2022 в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства ввиду развития преэклампсии. Учитывая угрозу жизни женщины и плода, в 30 нед в экстренном порядке проведено родоразрешение путём кесарева сечения. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. После родов ребёнок был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии в тяжёлом состоянии. На этом фоне пациентка находилась в состоянии тяжёлого эмоционального стресса и на 3-е сут после родов стала жаловаться на интенсивную боль в грудной клетке давящего характера. Была зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ), на которой верифицированы признаки острого переднего, с подъёмом сегмента ST, инфаркта миокарда. Обезболена трамадолом, дана нагрузочная доза следующих препаратов: тикагрелор (180 мг), ацетилсалициловая кислота (250 мг), гепарин (5000 ЕД). Бригадой скорой медицинской помощи перетранспортирована в ближайший сосудистый центр — КМКБСМП им. Н.С. Карповича (Красноярск).

Физикальная и инструментальная диагностика

При осмотре в КМКБСМП им. Н.С. Карповича жалоб на ангинозные боли не предъявляла, одышки в покое

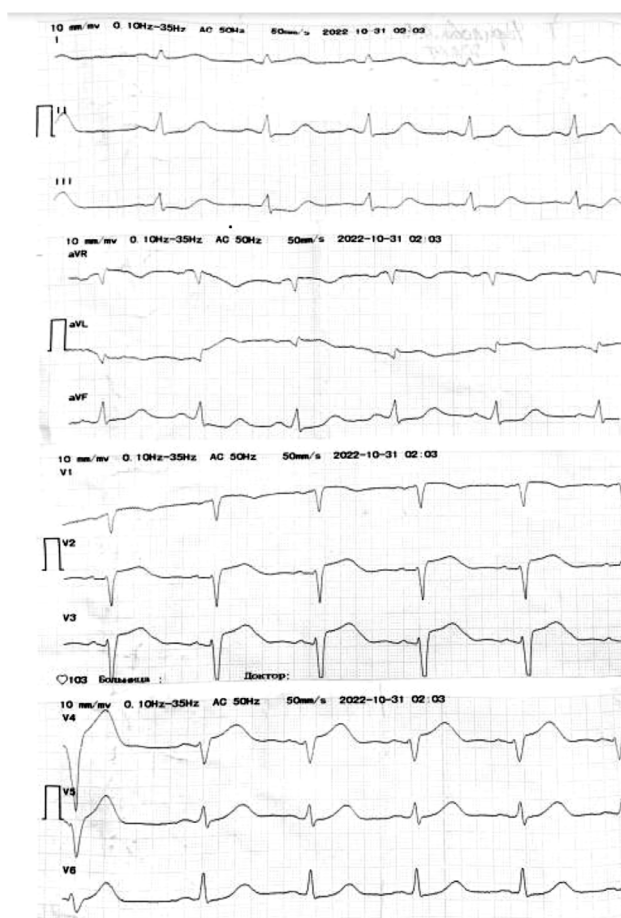


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении.
Fig. 1. Electrocardiogram of the patient on admission.

не было. Респираторно и гемодинамически стабильна. По ЭКГ — ритм синусовый, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 85 уд./мин, электрическая ось сердца не отклонена, отмечены подъём сегмента ST до 2–3 мм в отведениях I, aVL, V₁–V₄ с реципрокными изменениями в виде депрессии сегмента ST до 2 мм в отведениях II, III, aVF, V₅–V₆, rS V₁–V₄, QR aVL, а также одиночная желудочковая экстрасистола. Поставлен диагноз: «Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST по передней стенке от 30.10.2022» (рис. 1). Пациентка в экстренном порядке подана в рентгенооперационную для проведения коронароангиографии (КАГ) в сопровождении 2 анестезиологов-реаниматологов.

По результатам КАГ (рис. 2): тип кровообращения правый. В стволе левой коронарной артерии (ЛКА) — спонтанная диссекция типа «В» от первой трети, переходящая на переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ). Диаметр ствола ЛКА — 5,5 мм. В ПМЖВ — диссекция типа «D» до дистальной трети артерии, переходящая в окклюзию. Огибающая ветвь (ОВ) и правая коронарная артерия — без изменений (см. рис. 2).

Выполнены реканализация ПМЖВ, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика в месте окклюзии ПМЖВ баллонным катетером диаметром 2,5 мм с экспозицией 5 мин. Получен антеградный кровоток до

верхушечной части ПМЖВ. Далее проведена повторная реканализация ПМЖВ до верхушечной части. Принято решение об эндопротезировании ПМЖВ. Установлены стенты «ResoluteIntegrity» (стент от американской корпорации Medtronic, США) 2,5×22 мм, «ResoluteIntegrity» 3,0×26 мм, «ResoluteIntegrity» 3,5×30 мм, «ResoluteIntegrity» 4,0×26 мм от дистальной трети передней межжелудочковой артерии до её устья.

На контрольной коронарографии — антеградный кровоток по ПМЖВ восстановлен (TIMI III), признаков диссекции не зафиксировано. Сохранялась диссекция ствола ЛКА типа «В», не лимитирующая кровоток (рис. 2). От эндопротезирования ЛКА было решено воздержаться ввиду высоких рисков прогрессирования диссекции. В стабильном состоянии госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Проведено дообследование, лабораторно зарегистрирован диагностически значимый рост активности кардиоферментов: креатинкиназа — 291,2 ЕД/л, в динамике — 3279,8 ЕД/л (при норме 145 ЕД/л); креатинфосфокиназа-МВ — 17,5 ЕД/л, в динамике — 158,6 ЕД/л (при норме 24 ЕД/л); тропонин I — 36 621 пг/мл, в динамике — более 50 000 пг/мл (при норме 15,6 пг/мл).

Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 34% по Тейхольцу, диффузный гипокинез стенок ЛЖ, акинезия перегородочного, переднеперегородочного, переднего, бокового сегмента ЛЖ, митральная регургитация 2-й степени.

Диагноз

Диагноз уточнён как: «Спонтанная диссекция передней межжелудочковой артерии, осложнённая острым, с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, инфарктом передней стенки миокарда левого желудочка в поздний послеродовой период».

Лечение

Учитывая характер поражения коронарного русла, вероятность проведения повторного чрескожного коронарного вмешательства или других методов хирургического лечения, пациентка, согласно Приказу № 55-орг Минздрава Красноярского края, перетранспортирована для дальнейшего лечения в региональный сосудистый центр Краевой клинической больницы (ККБ) № 1 в сопровождении выездной анестезиолого-реанимационной акушерской бригады.

На момент поступления в ККБ № 1 пациентка жалобы на ангинозные боли и на их эквиваленты не предъявляла, гемодинамически была стабильна. ЭКГ при поступлении: синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд./мин, сохраняющиеся «застывшие» подъёмы ST до 3 мм с ±T в отведениях I, AVL, V₂–V₆. Проведён консилиум в составе кардиолога, гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, кардиохирурга, определена консервативная тактика ведения, пациентка госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации.

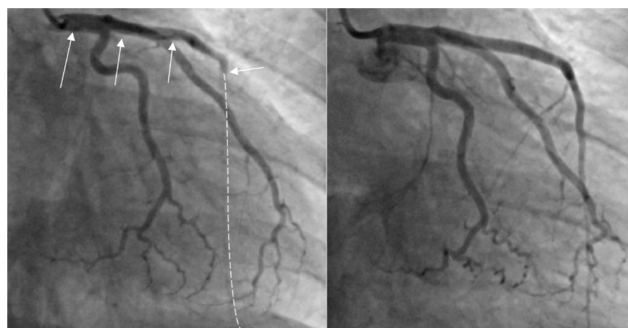


Рис. 2. Результаты коронароангиографии при поступлении и после чрескожного коронарного вмешательства.

Примечание. Стрелками указаны места диссекции коронарных артерий.

Fig. 2. Results of coronary angiography at admission and after percutaneous coronary intervention. The arrows indicate the sites of dissection of the coronary arteries.

Note. The arrows indicate the sites of the coronary arteries dissection.

В 1-е сут у пациентки на фоне относительно стабильного состояния отмечено 2 пароксизма желудочковой тахикардии с переходом в брадикардию, развитие гипотонии. В экстренном порядке подключена инотропная поддержка 2 кардиотониками, установлен временный электрокардиостимулятор. По ЭКГ — отрицательная динамика в виде увеличения подъёма сегмента ST до 6 мм (при поступлении — 3 мм), частая полиморфная желудочковая экстрасистолия. По причине развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, кардиогенного шока было принято решение о проведении контрольной КАГ с целью исключения тромботических окклюзий коронарных артерий. По результатам КАГ: стенты ПМЖВ проходимы, без признаков тромбоза; отмечается замедление кровотока по ПМЖВ; диссекция ствола ЛКА типа «В» с переходом на проксимальную часть ОВ, диаметр ствола ЛКА — 5,5–5,7 мм — без отрицательной динамики от предыдущей КАГ.

В экстренном порядке повторно собран консилиум, по результатам которого принято решение о необходимости обеспечения механической поддержки кровообращения из-за выраженной прогрессирующей сердечной слабости, рефрактерной к медикаментозной терапии. 01.11.2022 выполнена установка вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО). Вечером 01.11.22 отмечено нарастание явлений дыхательной недостаточности, снижение SpO₂ на воздухе до 85%, прогрессирование гипотонии. В условиях реанимации на фоне медицинской седации произведена интубация трахеи, подключена искусственная вентиляция лёгких, инотропная и вазопресорная поддержка 4 кардиотониками (допамин, добутамин, норэпинефрин, эпинефрин). На следующие сутки инфузия дофамина отключена, доза норадреналина, добутамина снижена, подключён левосимендан через инфузомат с целью увеличения сократительной способности миокарда.

02.11.2022 отключена медицинская седация, пациентка находилась в сознании, была ориентирована в месте и личности, неврологического дефицита не отмечалось, ан-

гинозные боли отрицала, однако сохранялась выраженная слабость. 03.11.2022 по причине уменьшения выраженности явлений дыхательной недостаточности произведено отлучение от искусственной вентиляции лёгких, подключена кислородотерапия через лицевую маску.

В динамике отмечено присоединение гипертермического синдрома, увеличение показателей маркёров воспаления по лабораторным данным (нарастание лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, повышение концентрации С-реактивного белка). Выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГП), по результатам которой диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Совместно с клиническими фармакологами была назначена антибактериальная терапия.

На фоне лечения зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения явлений острой сердечной недостаточности, уменьшения доз инотропной и вазопрессорной поддержки, а также уменьшения показателей ВА ЭКМО. 06.11.2022 прекращена инфузия левосимендана, 08.11.22 прекращена ВА ЭКМО, канюли из правой бедренной вены и левой бедренной артерии удалены, признаков кровотечения не отмечено. На фоне антибактериальной терапии — положительная динамика в виде уменьшения показателей маркёров воспаления (по лабораторным тестам) и купирования лихорадочного синдрома.

Пациентку ежедневно осматривали гинеколог, пульмонолог. 11.11.2022 вновь зарегистрировано присоединение гипотермического синдрома, росли явления дыхательной недостаточности, которые компенсировались инсуффляцией увлажнённого кислорода. Повторно выполнена МСКТ ОГП: отрицательная динамика в виде увеличения зон уплотнения лёгочной ткани во всех отделах обоих лёгких, объём поражения 75–100%. Скорректирована антибактериальная терапия.

За время госпитализации неоднократно проводились телемедицинские консультации с ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва), тактика ведения пациентки согласована.

На 11-е сут после ОИМ и 14-е сут после кесарева сечения отключена инотропная поддержка. На фоне консервативного лечения отмечено отсутствие лихорадочного синдрома, клинической картины стенокардии, уменьшение явлений сердечной и дыхательной недостаточности. На 14-е сут после ОИМ пациентка переведена в отделение кардиологии № 3, где продолжена медикаментозная терапия, проведен 1-й этап кардиореабилитации. По ЭхоКГ в динамике: ФВ ЛЖ — 38% по Симпсону, участки гипо- и акинезии прежние, митральная недостаточность 2-й степени, трикуспидальная недостаточность 2-й степени, минимальное эхо-свободное пространство. По МСКТ ОГП — положительная динамика в виде уменьшения объёма и плотности инфильтрации лёгочной ткани, затемнений по типу консолидации нет, интерстициальный компонент ре-

грессировал. На 20-е сут по эхокардиоскопии зарегистрировано формирование аневризмы ЛЖ больших размеров с захватом верхушечно-перегородочных и верхушечно-боковых сегментов, сократительная способность ЛЖ резко снижена, ФВ — 38% по Симпсону, систолическая функция правого желудочка сохранена, полости сердца прежних размеров.

На 40-е сут пациентка выписана в стабильном состоянии под наблюдение кардиолога и гинеколога по месту жительства. На амбулаторный этап назначены: двойная антиагрегантная терапия (тикагрелор, ацетилсалициловая кислота), антиаритмическая терапия (амиодарон), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (эплеренон), ингибиторы протонной помпы. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторы не назначены по причине склонности к гипотонии.

Через 1 мес пациентка осмотрена кардиологом поликлиники ККБ № 1. С её слов, клинической картины стенокардии она не отмечала, данных за декомпенсацию сердечной недостаточности нет, однако склонность к гипотонии сохраняется (без прогрессирования). Выполнена ЭхоКГ, ФВ ЛЖ — без отрицательной динамики (38% по Симпсону), участки гипо- и акинезии прежние, аневризма ЛЖ — также прежних размеров. Рекомендовано продолжить приём ранее назначенной терапии, через 2 мес произвести ЭхоКГ-контроль и сдать анализ крови для определения концентрации тиреотропного гормона, а также проконсультироваться с кардиологом.

Прогноз

Учитывая большой объём поражения мышцы сердца, появление постинфарктной аневризмы ЛЖ, снижение сократительной способности миокарда, имеется высокий риск развития сердечной недостаточности. Планируется дообследование пациентки в рамках постановки в лист ожидания трансплантации сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, о первом случае СДКА, которая стала причиной смерти женщины 42 лет, стало известно в 1931 году от английского врача Гарольда Претти [1, 2]. И только благодаря внедрению в практику инвазивных исследований и внутрисосудистой визуализации, таких как КАГ, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), оптическая когерентная томография (ОКТ), о подобном механизме развития ОКС узнали гораздо больше. В настоящее время считается, что СДКА является причиной развития ОКС в 1–4%, а у женщин моложе 50 лет — становится причиной ОКС в 35% случаев [3].

Причины и этиология развития СДКА у беременных и у женщин в послеродовом периоде до конца не изучены. Однако известно, что во время беременности увеличивается объём циркулирующей крови, что, в свою очередь, увеличивает гемодинамическую нагрузку на стенки сосу-

дов; также гормональные перестройки, а именно эффекты эстрогенов, изменяют строение стенки сосудов, ослабляют матрикс и уменьшают объём коллагена [3, 4]. Эти гемодинамические и гормональные изменения распространяются и на послеродовой период.

Клиническая картина зависит от степени обструкции истинного просвета коронарной артерии. Нередко её сужение становится функционально и гемодинамически значимым, что приводит к развитию ОКС, сопровождающегося типичной клинической картиной и его возможными осложнениями [5].

Настоящие трудности вызывает выбор метода лечения. При развитии ОКС атеросклеротического генеза тактика инвазивной и фармакоинвазивной стратегии чётко определена клиническими рекомендациями. Учитывая, что при СДКА имеется другой генез развития ОКС, метод лечения конкретно не определён [2]. Ввиду того, что из-за воспалительных изменений артерия более чувствительна к различным контактам, сама инвазивная процедура (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и стентирование) может привести к прогрессированию повреждения сосудистой стенки [6]. Кроме того, нередко катетеры, попадая в ложный просвет, увеличивают обструкцию коронарных артерий [6]. Данных о проведении аортокоронарного шунтирования при СДКА значительно меньше. В основном к этой процедуре прибегают при многососудистом поражении коронарных артерий, а также при поражении ствола ЛКА либо после неудачных попыток чрескожных коронарных вмешательств [5]. Отдалённые результаты таких вмешательств оставляют желать лучшего и, вероятнее всего, связаны с большой травматичностью операционного вмешательства на ослабленном, истощённом организме. В литературе имеются данные о молодых женщинах с ОКС на фоне СДКА, у которых по объективным причинам было принято решение воздержаться от хирургической тактики, и выбрана стратегия консервативной терапии с успешным саможизнлением коронарных артерий [7, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что за последние 7 лет данных о СДКА стало значительно больше, многие вопросы до сих пор остаются нерешёнными. Значительные трудности вызывает выбор тактики лечения таких пациентов. Отсутствуют чёткие сведения, на которые могут опираться врачи. По нашему мнению, должен быть обеспечен индивидуальный подход к каждому пациенту, принимая во внимание общее

состояние организма, тип и объём диссекции, её последствия и осложнения, а также, несомненно, опыт и технические возможности клиники. В нашем клиническом случае мы приняли решение о проведении чрескожного коронарного вмешательства ввиду развития кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В дальнейших исследованиях предстоит определить оптимальную тактику ведения этих пациентов, чтобы минимизировать развитие осложнений и снизить частоту рецидивов СДКА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию её медицинских данных и фотографий (дата подписания 19.12.2022).

Источник финансирования. Не указан.

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

Вклад авторов. А.Р. Анохина — анализ фактических данных, написание статьи, Г.В. Матюшин, С.А. Устюгов, Е.И. Харьков, Е.А. Савченко — редактирование, утверждение текста статьи, П.Н. Власов, В.В. Охримчук, В.В. Скоробогатов, Е.В. Попова, Э.Б.о. Караев, Е.И. Рябков — анализ, интерпретация данных, получение фактических данных, Н.Ю. Цибульская — разработка концепции статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript (signing date 12/19/2022).

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.R. Anokhina — analysis of actual data, writing an article, G.V. Matyushin, S.A. Ustyugov, E.I. Kharkov, E.A. Savchenko — editing, approval of the text of the article, P.N. Vlasov, V.V. Okhrimchuk, V.V. Skorobogatov, E.V. Popova, E.B.o. Karaev, E.I. Ryabkov — analyzing, interpreting data, obtaining actual data, N.Yu. Tsibulskaya — development of the concept of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий // Кардиология. 2019. Т. 59, № 9. С. 52–60. doi: 10.18087/cardio.2019.9.10269
2. Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J., et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2018. Vol. 137, N 19. P. e523–e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000564
3. Протасова Е.А., Фурман Н.В., Титков И.В., и др. Спонтанная диссекция коронарной артерии как причина развития острого инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 5. С. 70–73. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-70-73
4. Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Борт Д.В., и др. Случай спонтанной диссекции коронарной артерии (обзор литературы и описание случая) // Архив внутренней медицины. 2019. Т. 9, № 1. С. 23–30. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30

5. Alkhouli M., Cole M., Ling F.S. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection // Catheter Cardiovasc Interv. 2016. Vol. 88, N 1. P. E23–E27. doi: 10.1002/ccd.26161
6. Кузнецов А.А., Намитокоев А.М., Сажнева А.В., и др. Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, Прил. 3. С. 5059. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5059
7. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Петросян К.В., и др. Спонтанная диссекция коронарной артерии: клинические случаи и литературная справка // Креативная кардиология. 2020. Т. 14, № 1. С. 71–81. doi: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81
8. Alquran L., Patel A., Safi L., Patel A. A rare case of multivessel SCAD successfully treated with conservative medical management // Case Rep Cardiol. 2020. N 2020. P. 8468730. doi: 10.1155/2020/8468730

REFERENCES

1. Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiia*. 2019;59(9):52–60. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.9.10269
2. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523–e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000564
3. Protasova EA, Furman NV, Titkov IV, et al. Spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(5):70–73. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-70-73
4. Vatutin NT, Taradin GG, Bort DV, et al. A case of spontaneous coronary artery dissection (review and case report). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):23–30. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-23-30

5. Alkhouli M, Cole M, Ling FS. Coronary artery fenestration prior to stenting in spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(1):E23–E27. doi: 10.1002/ccd.26161
6. Kuznetsov AA, Namitokov AM, Sazhneva AV, et al. Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5059. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5059
7. Bockeria LA, Golukhova EZ, Petrosyan KV, et al. Spontaneous coronary dissection: case reports and literature review. *Creative Cardiology*. 2020;14(1):71–81. (In Russ). doi: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81
8. Alquran L, Patel A, Safi L, Patel A. A rare case of multivessel SCAD successfully treated with conservative medical management. *Case Rep Cardiol*. 2020;2020:8468730. doi: 10.1155/2020/8468730

ОБ АВТОРАХ

* **Анохина Алёна Руслановна**, врач-кардиолог, ассистент кафедры; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>; eLibrary SPIN: 9055-9403; e-mail: alena.anohina.rus@yandex.ru

Матюшин Геннадий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-6092>; eLibrary SPIN: 2398-1156; e-mail: matyushin1@yandex.ru

Устюгов Сергей Александрович, заведующий отделением, доцент кафедры; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-1946>; eLibrary SPIN: 9045-7075; e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Alena R. Anokhina**, cardiologist, department assistant; address: 3A Partizana Zheleznyaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9528-762X>; eLibrary SPIN: 9055-9403; e-mail: alena.anohina.rus@yandex.ru

Gennady V. Matyushin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, department head; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-6092>; eLibrary SPIN: 2398-1156; e-mail: matyushin1@yandex.ru

Sergei A. Ustyugov, department head, associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-1946>; eLibrary SPIN: 9045-7075; e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

Харьков Евгений Иванович, д.м.н., профессор кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-0926>;
eLibrary SPIN: 1234-3885;
e-mail: Harkov-50@mail.ru

Савченко Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4438-1434>;
eLibrary SPIN: 2742-2621;
e-mail: lenasavchenko@rambler.ru

Власов Петр Николаевич, врач анестезиолог-реаниматолог;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3646-3165>;
e-mail: v.petrn@mail.ru

Охримчук Вадим Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7714-1942>;
e-mail: vadim_esenin@mail.ru

Скоробогатов Валентин Владимирович, врач-кардиолог;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6293-4098>;
e-mail: vaal_z@list.ru

Попова Екатерина Валерьевна, врач-кардиолог;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8940-7612>;
e-mail: veffy@mail.ru

Караев Элнур Байрам оглы, врач-кардиолог;
e-mail: elnurmed@mail.ru

Цибульская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-0884>;
eLibrary SPIN: 4238-8156;
e-mail: solna33@yandex.ru

Рябков Евгений Игоревич, врач рентген-хирург;
e-mail: ryabkov.ei@mail.ru

Evgeny I. Kharkov, MD, Dr. Sci. (Med.), department professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-0926>;
eLibrary SPIN: 1234-3885;
e-mail: Harkov-50@mail.ru

Elena A. Savchenko, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4438-1434>;
eLibrary SPIN: 2742-2621;
e-mail: lenasavchenko@rambler.ru

Petr N. Vlasov, anesthesiologist-resuscitator;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3646-3165>;
e-mail: v.petrn@mail.ru

Vadim V. Okhrimchuk, anesthesiologist-resuscitator;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7714-1942>;
e-mail: vadim_esenin@mail.ru

Valentin V. Skorobogatov, cardiologist;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6293-4098>;
e-mail: vaal_z@list.ru

Ekaterina V. Popova, cardiologist;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8940-7612>;
e-mail: veffy@mail.ru

Elnur B. Karaev, cardiologist;
e-mail: elnurmed@mail.ru

Natalya Yu. Tsibulskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-0884>;
eLibrary SPIN: 4238-8156;
e-mail: solna33@yandex.ru

Evgeny I. Ryabkov, X-ray surgeon;
e-mail: ryabkov.ei@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS430422>

Трудности электрокардиографической диагностики гиперкалиемии и острого коронарного синдрома: клинический случай

О.А. Фомина, К.Г. Переверзева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Клиническая практика свидетельствует о трудностях диагностики гиперкалиемии по электрокардиографическим (ЭКГ) критериям при первичном контакте врача с пациентом. Это приводит к постановке альтернативных диагнозов, в частности, острого коронарного синдрома, отсрочке проведения мероприятий, направленных на снижение содержания калия в крови, и возможному неблагоприятному исходу.

Описание клинического случая. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с тяжёлой гиперкалиемией на фоне острого почечного повреждения, обусловленного мезентериальным тромбозом, с изменениями на ЭКГ в виде высокоамплитудных зубцов T в отведениях V_2-V_6 и пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии. Учитывая наличие в анамнезе у пациента ишемической болезни сердца, данные ЭКГ (высокоамплитудные зубцы T в отведениях V_2-V_6) были расценены как острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST . По экстренным показаниям пациенту проведены коронароангиография и эндопротезирование огибающей артерии (стеноз 99%). При дальнейшем обследовании у больного было выявлено незначительное повышение биомаркёров некроза миокарда, что подтверждало установленный предварительный диагноз, а также гиперкалиемию. Однако через 6 ч после госпитализации пациент скончался. Последующее вскрытие выявило несоответствие между клиническим и патологоанатомическим диагнозом.

Заключение. Представленный случай свидетельствует о сложности дифференциальной диагностики изменений зубца T и сегмента ST . Своевременное неопределение основной причины таких изменений на ЭКГ у наблюдаемого нами пациента привело к ошибочной тактике ведения, которая потенциально оказала негативное влияние на прогноз.

Ключевые слова: гиперкалиемия; острый коронарный синдром; мезентериальный тромбоз; острое почечное повреждение.

Как цитировать:

Фомина О.А., Переверзева К.Г. Трудности электрокардиографической диагностики гиперкалиемии и острого коронарного синдрома: клинический случай // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 123–129. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS430422>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS430422>

Difficulties in electrocardiographic diagnosis of hyperkalemia and acute coronary syndrome: clinical case

Olga A. Fomina, Kristina G. Pereverzeva

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Clinical practice testifies to the difficulties in diagnosing hyperkalemia according to electrocardiographic (ECG) criteria during the primary contact between the doctor and the patient. This leads to the establishment of alternative diagnoses, particularly acute coronary syndrome, a delay in the implementation of measures aimed at lowering the blood potassium levels and a possible adverse outcome.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The article presents the clinical observation of a patient with severe hyperkalemia in the background of acute renal injury caused by mesenteric thrombosis, with ECG changes in the form of high-amplitude *T* wave in leads V_2 – V_6 and induced non-sustained ventricular tachycardia. Considering the patient's history of coronary heart disease, ECG data (high-amplitude *T* wave in leads V_2 – V_6) were regarded as acute coronary syndrome with *ST* segment elevation. According to emergency indications, the patient underwent coronary angiography and endoprosthesis of the left circumflex artery (stenosis 99%). Upon further examination, levels of biomarkers of myocardial necrosis were slightly increased, which confirmed the established preliminary diagnosis and hyperkalemia. However, 6 h after hospitalization, the patient died. A subsequent autopsy revealed a contradiction between the clinical path and anatomical diagnosis.

CONCLUSION: This case reveals the complexity of the differential diagnosis of changes in the *T* wave and *ST* segment. Failure to promptly determine the underlying cause of these ECG changes in the presented case led to an inaccurate management strategy that negatively affects the prognosis.

Keywords: hyperkalemia; acute coronary syndrome; mesenteric thrombosis; acute renal injury.

To cite this article:

Fomina OA, Pereverzeva KG. Difficulties in electrocardiographic diagnosis of hyperkalemia and acute coronary syndrome: clinical case. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):123–129. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS430422>

Received: 20.04.2023

Accepted: 08.06.2023

Published: 10.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперкалиемия — это потенциально опасное для жизни электролитное нарушение, определяемое при сывороточной концентрации калия (K^+) $>5,5$ ммоль/л. Распространённость гиперкалиемии варьирует от 1 до 10% [1]. Причинами гиперкалиемии могут быть повышенное поступление K^+ (с пищей/энтеральным питанием, с инфузионными средами; при массивном разрушении тканей), перераспределение K^+ между клетками и внеклеточной жидкостью (при ацидозе, гипоксии, гипертермии, гиперосмолярности), нарушение выведения K^+ из организма (при остром почечном повреждении и хронической болезни почек, болезни Аддисона), побочное действие лекарственных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др.) [2].

В зависимости от степени тяжести выделяют: угрожающую ($K^+ >6,5$ ммоль/л и/или наличие электрокардиографических (ЭКГ), признаков, характерных для гиперкалиемии) и не угрожающую жизни гиперкалиемию ($K^+ \leq 6,5$ ммоль/л и отсутствие ЭКГ-признаков, характерных для гиперкалиемии) [3].

Самыми ранними проявлениями гиперкалиемии на ЭКГ являются удлинение интервала $P-R$, укорочение интервала $Q-T$, сужение и заострение волн T , которые имеют характерное узкое основание и короткую продолжительность (150–250 мс). Подобные волны T обычно регистрируют при уровне $K^+ >5,5$ ммоль/л, и лучше всего они видны во II, III и с V_2 по V_4 отведениях. По мере дальнейшего нарастания уровня K^+ могут регистрироваться нарушения ритма (синусовая брадикардия, идиовентрикулярный ритм, фибрилляция желудочков) и блокады проведения импульсов с развитием асистолии. Обращает на себя внимание то, что при уровне $K^+ >6,5$ ммоль/л на ЭКГ зачастую регистрируют блокады ножек пучка Гиса, в которых задержка проведения сохраняется на всём протяжении комплекса QRS , а не только в начальных или конечных его частях, как это отмечается при блокаде левой и правой ножки пучка Гиса соответственно [4].

ЭКГ является важным, но не чувствительным методом диагностики гиперкалиемии. В реальной клинической практике классические изменения на ЭКГ при умеренной и тяжёлой гиперкалиемии встречаются только в 43–55% случаев, а заострённый зубец T регистрируется в 22–32% случаев [5]. Более того, чёткой линейной зависимости ЭКГ-изменений от уровня K^+ нет [3].

Взаимосвязь между ЭКГ-изменениями и клиническими исходами неясна: N. Durfey и соавт. показали, что в 26% случаев у пациентов с гиперкалиемией с типичным зубцом T на ЭКГ имеет место неблагоприятный исход [6], однако ряд других авторов такой связи не выявили [3]. Имеются основания полагать, что исход гиперкалиемии в большей степени обусловлен острым или хроническим характером её развития, а также наличием сопутствующих

тяжёлых заболеваний и метаболических нарушений, нежели непосредственно регистрируемыми изменениями на ЭКГ. Вместе с тем практически все существующие на настоящий момент алгоритмы лечения гиперкалиемии учитывают данные ЭКГ [3, 7]. Пациентам с ЭКГ-изменениями показано экстренное лечение, прежде всего — стабилизация мембран кардиомиоцитов, осуществляемая препаратами кальция, вводимыми внутривенно.

Помимо низкой чувствительности ЭКГ-изменений при гиперкалиемии, особую сложность представляет интерпретация этих изменений врачом, позволяющая установить верный диагноз с чувствительностью только 50% [8]. В отдельных работах показано, что характерные для гиперкалиемии изменения на ЭКГ в ряде случаев были ошибочно приняты за неисправность кардиостимуляторов и имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов [9]. Крайне сложна дифференциальная диагностика причин появления заострённого зубца T . Требуется исключить электролитные нарушения, гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), синдром ранней реполяризации желудочков [10, 11], а в случае элевации сегмента ST , возникшей в результате нарушений процессов реполяризации в миокарде, и острый коронарный синдром (ОКС) [4].

Дифференциальная диагностика гиперкалиемии и ОКС представляет значительные трудности, оба состояния требуют неотложной терапии, лечение одного при неправильно установленном диагнозе может усугубить течение другого, отсрочить время оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи.

В связи с этим, проводя дифференциальную диагностику изменений зубца T и сегмента ST , крайне важно учитывать данные анамнеза, клинической картины, результаты объективного осмотра, данные дополнительных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Приведённый ниже клинический случай демонстрирует ошибочную интерпретацию первичной ЭКГ с зарегистрированными высокоамплитудными зубцами T , пробежками желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациента с гиперкалиемией в пользу ОКС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

0 пациенте

Пациент Т., 71 год, доставлен в приёмное отделение кардиологического стационара 03.11.2022 в 18:41 в состоянии сопора с диагнозом: «ОКС с подъёмом сегмента ST . Кардиогенный шок. Перманентная фибрилляция предсердий (ФП). Пробежки ЖТ. Хронический панкреатит». Продуктивному контакту недоступен.

Из анамнеза известно, что 25.10.2022–31.10.2022 пациент проходил лечение в кардиологическом отделении этого же стационара с диагнозом: «Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения. Постинфарктный кардиосклероз. Перманентная ФП, тахисистолическая

форма. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ЛЖ 29% IIA-стадии, III функционального класса. Хронический панкреатит». В связи с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, расцененной как проявление острого респираторного заболевания, пациент был выписан из стационара досрочно, 31.10.2022. После выписки назначенную медикаментозную терапию (рамиприл, дигоксин, дапаглифлозин, аторвастатин, апиксабан) не принимал, отмечал повышение температуры тела до 40,0 °С. 01.11.2022 у пациента возникли жалобы на боль в животе, тошноту, рвоту, диарею (2–3 раза/сут). Участковым терапевтом была назначена терапия по поводу обострения хронического панкреатита. 03.11.2022 с 7:00 пациент отметил появление интенсивной боли в животе и за грудиной. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи была зарегистрирована ЭКГ, на которой: ФП, тахисистолическая форма; одиночная желудочковая экстрасистолия, короткие пробежки мономорфной и полиморфной ЖТ; гипертрофия ЛЖ, высокоамплитудные зубцы Т в отведениях V₂–V₆ (рис. 1). Изменения были расценены как ОКС с подъёмом сегмента ST. Зафиксировано снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст. Внутривенно капельно вводили дофамин, амиодарон, струйно — гепарин натрия, *per os* — клопидогрел (300 мг) и ацетилсалициловую кислоту (250 мг).

Физикальная и инструментальная диагностика, лечение

При поступлении (03.11.2022 в 18:41) состояние пациента — крайне тяжёлое, находился в сопоре. Кожный покров цианотичный, с мраморными пятнами, холодный и сухой на ощупь. Отмечалась кровоточивость дёсен, обнаружена гематома в области левой ягодицы размером 10×10 см. В лёгких дыхание везикулярное, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах, частота дыхательных движений — 20 в минуту. Артериальное давление — 60/20 мм рт. ст. (на фоне введения вазопрессора), частота сердечных сокращений — 70 уд./мин. Живот мягкий, на пальпацию не реагировал. Перистальтика вялая, с тенденцией к отсутствию. Периферических отёков нет.

Учитывая жалобы на ангинозную боль, данные ЭКГ, нестабильность гемодинамики, высокий риск сердечно-сосудистых событий, пациент был направлен в рентгено-операционную, где во время коронароангиографии (03.11.2022 в 18:50–20:25) в устье огибающей артерии (ОА) выявлен окклюзирующий стеноз 99%. Проведены чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и эндопротезирование ОА, TIMI III без дистальной эмболизации.

При сравнении показателей эхокардиографии, проведённой 26.10.2022 и 03.11.2022, обратило на себя внимание снижение фракции выброса на 5–6%. По остальным данным различий не выявлено (табл. 1).

При последующей регистрации ЭКГ сохранялась ФП, отмечалось нарастающее нарушение внутрижелудочковой проводимости (рис. 2).



Рис. 1. Фибрилляция предсердий и пробежки желудочковой тахикардии.

Fig. 1. Atrial fibrillation and ventricular tachycardia runs.



Рис. 2. Фибрилляция предсердий и высокий симметричный зубец Т.

Fig. 2. Atrial fibrillation and high symmetrical T wave.

При сравнении результатов лабораторных методов исследования, проведённых 26.10.2022 и 03.11.2022, отмечена отрицательная динамика в показателях клинического и биохимического анализа крови (табл. 2), что свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности. Следует отдельно отметить развитие гиперкалиемии и незначительное повышение уровня биомаркёров некроза миокарда.

Во время госпитализации пациент находился в сопоре. Регистрировалось самостоятельное клинически не адекватное дыхание, что потребовало подключения пациента к аппарату искусственной вентиляции лёгких. С целью повышения центрального венозного давления (1 мм вод. ст.) осуществляли внутривенное введение натрия хлорида 0,9%, в связи с нестабильностью гемодинамики — введение вазопрессоров с максимально допустимыми скоростями, с целью коррекции гиперкалиемии — внутривенное введение хлорида кальция 10% (10,0 мл), глюкозы 5% (200,0 мл) + инсулина короткого действия. Учитывая выраженный лейкоцитоз, назначена антибактериальная терапия. Поскольку у пациента имели место кровоточивость дёсен и гематома в области левой ягодицы, а также тромбоцитопения в клиническом анализе крови, от проведения тройной антитромботической терапии было решено воздержаться с сохранением приёма клопидогрела в дозе 75 мг.

Таблица 1. Основные показатели эхокардиографии
Table 1. The main indicators of echocardiography

Дата	ФВ ЛЖ, %	КДР ЛЖ, см	КСР ЛЖ, см	ЛП, см	ПП, см	ПЖ, см	Недостаточность клапанов (степень регургитации)		
							АК	МК	ТК
27.10.2022	29	5,8	5,0	5,2	5,8×7,0	3,1	1–2	2	2
03.11.2022	23–24	5,7	5,1	4,9×6,7	4,7×6,5	3,0	2	2	1–2

Примечание. ФВ — фракция выброса, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, АК — аортальный клапан, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан.

Note. ФВ — ejection fraction, КДР — end diastolic size, КСР — end systolic size, ЛП — left atrium, ПП — right atrium, ПЖ — right ventricle, АК — aortic valve, МК — mitral valve, ТК — tricuspid valve.

Несмотря на проводимую терапию, направленную на разностороннюю коррекцию патологических факторов, состояние пациента оставалось крайне тяжёлым. Наблюдалась выраженная гипотония с клиническими проявлениями шока. 04.11.2022 в 00:10 у пациента произошла остановка сердечной и дыхательной деятельности. По монитору: редкий идиовентрикулярный ритм с переходом в стойкую асистолию. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин — без эффекта. Констатирована смерть.

Диагноз

Основное заболевание. ИБС: нижний в зоне рубца инфаркт миокарда (от 03.11.2022). Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Коронароангиография, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ОА (03.11.2022). Постинфарктный кардиосклероз (неизвестной давности). Хронический панкреатит.

Фоновое заболевание. Гипертоническая болезнь III стадии, риск IV. Гиперкалиемия. Тромбоцитопения.

Осложнения основного заболевания. Killip IV. Кардиогенный шок (03.11.2022, 04.11.2022). Асистолия (04.11.2022). Пробежки неустойчивой ЖТ (03.11.2022). Перманентная ФП. Острый перитонит.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание. Атеросклеротическая гангрена тонкого кишечника, стенозирующий атеросклероз устьев брыжеечных артерий (3-я степень, IV стадия, стеноз до 90%).

Осложнения заболеваний. Ограниченный гнойно-фибринозный перитонит среднего этажа брюшной полости.

Сопутствующее заболевание. Крупноочаговый кардиосклероз задней стенки ЛЖ, стенозирующий атеросклероз венечных артерий (3-я степень, IV стадия, стеноз до 70%). *Операция.* Коронароангиография. Чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ОА давностью 04 ч:15 мин.

По данным аутопсии макроскопическая картина и данные гистологического исследования почек соответствуют изменениям, характерным для острого почечного повреждения.

Таблица 2. Показатели лабораторных методов обследования
Table 2. Laboratory results

Показатель	26.10.2022	03.11.2022
Тропонин I, нг/мл (N до 0,02)	–	64,0
Креатинфосфокиназа, фракция МВ, Е/л (N 0–24)	9	147
Гемоглобин, г/л (N 130–160)	131	122→152
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (N 4,0–9,0×10 ⁹ /л)	6,8	27,24→28,59
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (N 120–380×10 ⁹ /л)	53	36→33
Общий белок, г/л (N 66–88)	69,02	37,0
Общий билирубин, мкмоль/л (N 1,7–21)	32,15	36,5
Аспартатаминотрансфераза, Е/л (N 5–35)	16,82	179,6
Аланинаминотрансфераза, Е/л (N 5–41)	13,62	70,4
Глюкоза, ммоль/л (N 3,3–5,5)	5,65	3,3
Креатинин, мкмоль/л (N 70–115)	74,24	197
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин на 1,73м ²	88,08	29,0
Амилаза, Е/л (N до 100)	–	69
Калий, ммоль/л (N 3,5–5,5)	4,63	7,07
Натрий, ммоль/л (N 136–145)	141,4	129

Примечание. Е/л — единицы на литр, N — референсные значения.

Note. Е/л — units per liter, N — reference values.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае наиболее вероятными причинами развития жизнеугрожающей гиперкалиемии стали острое почечное повреждение, подтверждённое увеличением концентрации креатинина более, чем в 2 раза в течение 7 дней и результатами макрокопической и гистологической картины почек, полученными при аутопсии, в совокупности с метаболическим ацидозом на

фоне мезентериального тромбоза и гангрены кишечника. Ошибочная интерпретация ЭКГ (высокоамплитудный, с узким основанием зубец *T* и пробежки ЖТ, расцененные как ОКС с подъёмом сегмента *ST*) в совокупности с длительным анамнезом ИБС, а также незначительное повышение уровня биомаркёров некроза миокарда привели к неверной тактике ведения пациента с направлением его на чрескожное коронарное вмешательство [11]. Однако жалобы на тошноту, рвоту, интенсивную боль в животе, а также высокоамплитудные зубцы *T* на ЭКГ, отсутствие типичного подъёма сегмента *ST* на ЭКГ, несоответствие уровня биомаркёров некроза миокарда тяжести состояния пациента должны были насторожить врача, привести к назначению дополнительного обследования, выявлению гиперкалиемии, поиску первопричины (мезентериальный тромбоз) данного состояния и неотложному оперативному вмешательству [12, 13] с коррекцией электролитных нарушений. Таким образом, описанный клинический случай подтверждает сложности диагностики гиперкалиемии по типичным ЭКГ-критериям и демонстрирует необходимость комплексного подхода при постановке диагноза и определении тактики ведения пациента с учётом жалоб, данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей. Согласно существующим рекомендациям [2] по лечению гиперкалиемии, практикующим врачам необходимо ориентироваться на ЭКГ-изменения и уровень K^+ в сыворотке крови, а также осуществлять расширенный диагностический поиск с целью выявления первопричины этого электролитного нарушения и проведения адекватной этиотропной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности в интерпретации ЭКГ с классическими

признаками гиперкалиемии (высокоамплитудные зубцы *T*). Недостаточное внимание к клинической картине привело к постановке неверного диагноза, ошибочной тактике ведения пациента и, возможно, к неблагоприятному исходу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Информированное согласие. От родственников пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию его медицинских данных и фотографий (дата подписания 17.12.2022).

Источник финансирования. Не указан.

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.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Informed consent. The patient's relatives gave written voluntary informed consent to the publication of his medical data and photographs (date of signature 17.12.2022).

Funding source. Not specified.

Author's 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.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлова Н.А. Гиперкалиемия при ХБП: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 3. С. 30–39. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-3-30-39
2. Громов М.И., Федоров А.В., Михальчук М.А., Заев О.З. Гиперкалиемия экстренных состояний: рекомендации по диагностике и лечению // Скорая медицинская помощь. 2015. Т. 16, № 2. С. 38–43. doi: 10.24884/2072-6716-2015-16-2-38-43
3. Rafique Z., Chouihed T., Mebazaa A., Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department // Eur Heart J Suppl. 2019. N 21, Suppl. A. P. A12–A19. doi: 10.1093/eurheartj/suy029
4. Айдаргалиева Н.Е., Махмудова А.К., Куралова М.Б., и др. Гиперкалиемия в клинической практике и ее лечение // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 4. С. 72–76.
5. Gupta A.A., Self M., Mueller M., et al. Dispelling myths and misconceptions about the treatment of acute hyperkalemia // Am J Emerg Med. 2022. N 52. P. 85–91. doi: 10.1016/j.ajem.2021.11.030
6. Durfey N., Lehnhof B., Bergeson A., et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? // West J Emerg Med. 2017. Vol. 18, N 5. P. 963–971. doi: 10.5811/westjem.2017.6.33033
7. Rafique Z., Weir M.R., Onuigbo M., et al. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure // J Manag Care Spec Pharm. 2017. Vol. 23, Suppl. 4-a. P. S10–S19. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.4-a.s10
8. Wrenn K.D., Slovis C.M., Slovis B.S. The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG // Ann Emerg Med. 1991. Vol. 20, N 11. P. 1229–1232. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81476-3
9. Martindale J., deSouza I.S. Managing pacemaker-related complications and malfunctions in the emergency department // Emerg Med Pract. 2014. Vol. 16, N 9. P. 1–21. Quiz 21–22.
10. Sovari A.A., Assadi R., Lakshminarayanan B., Kocheril A.G. Hyperacute T wave, the early sign of myocardial infarction //

Am J Emerg Med. 2007. Vol. 25, N 7. P. 859.e1–859.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2007.02.005

11. Peerbhai S., Masha L., DaSilva-DeAbreu A., Dhoble A. Hyperkalemia masked by pseudo-stemi infarct pattern and cardiac arrest // *Int J Emerg Med*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 3. doi: 10.1186/s12245-017-0132-0

12. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в

зависимости от типа реперфузионной терапии (данные Рязанской области, 2018–2020 гг.) // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2020. Т. 28, № 4. С. 479–487. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028479-487

13. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., и др. Лечение мезентериального тромбоза в аспекте ранней тромбэктомии из брыжеечной артерии // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020. Т. 8, № 2. С. 303–311. doi: 10.23888/HMJ202082303-311

REFERENCES

1. Mikhailova NA. Hyperkalemia in CKD: Modern View of the Problem. *Effective pharmacotherapy*. 2022;18(3):30–39. (In Russ). doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-3-30-39

2. Gromov MI, Fedorov AV, Mihalchuk MA, Zaev OJ. Hyperkalaemia in the emergency diseases: practical guidelines. *Emergency Medical Care*. 2015;16(2):38–43. (In Russ). doi: 10.24884/2072-6716-2015-16-2-38-43

3. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl A):A12–A19. doi: 10.1093/eurheartj/suy029

4. Ajdargalieva NE, Mahmudova AK, Kuralova MB, et al. Hyperkalemia in clinical practice and its treatment. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;4:72–76. (In Russ).

5. Gupta AA, Self M, Mueller M, et al. Dispelling myths and misconceptions about the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Emerg Med*. 2022;52:85–91. doi: 10.1016/j.ajem.2021.11.030

6. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med*. 2017;18(5):963–971. doi: 10.5811/westjem.2017.6.33033

7. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, et al. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4-a Suppl):S10–S19. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.4-a.s10

8. Wrenn KD, Slovis CM, Slovis BS. The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG. *Ann Emerg Med*. 1991;20(11):1229–1232. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81476-3

9. Martindale J, deSouza IS. Managing pacemaker-related complications and malfunctions in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2014;16(9):1–21;quiz 21–22.

10. Sovari AA, Assadi R, Lakshminarayanan B, Kocheril AG. Hyperacute T wave, the early sign of myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2007;25(7):859.e1–859.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2007.02.005

11. Peerbhai S, Masha L, DaSilva-DeAbreu A, Dhoble A. Hyperkalemia masked by pseudo-stemi infarct pattern and cardiac arrest. *Int J Emerg Med*. 2017;10(1):3. doi: 10.1186/s12245-017-0132-0

12. Parshikova EN, Filippov EV. Variations in all-cause mortality in patients with myocardial infarction with elevation of the ST segment according to the type of reperfusion therapy received (data of Ryazan region, 2018–2020). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):479–487. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ202028479-487

13. Sergeev AN, Morozov AM, Kadykov VA, et al. Treatment of mesenteric thrombosis in the aspect of early thrombectomy from mesenteric artery. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):303–311. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ202082303-311

ОБ АВТОРАХ

Фомина Ольга Анатольевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-7737>;

eLibrary SPIN: 5497-7231;

e-mail: ol.an.fomina@gmail.com

* **Переверзева Кристина Геннадьевна**, д.м.н., доцент;

адрес: Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>;

eLibrary SPIN: 4995-1465;

e-mail: pereverzevakg@gmail.com

AUTHORS INFO

Olga A. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2570-7737>;

eLibrary SPIN: 5497-7231;

e-mail: ol.an.fomina@gmail.com

* **Kristina G. Pereverzeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), associate

professor; address: 9 Visokovoltynaya Str., 390026, Ryazan, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>;

eLibrary SPIN: 4995-1465;

e-mail: pereverzevakg@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321940>

Миксома левого предсердия — сложности диагностики и определения тактики лечения у пациентки пожилого возраста: клинический случай

С.В. Алексеева, А.А. Лисеев, Н.С. Третьякова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Миксома — одно из наиболее часто встречающихся доброкачественных новообразований сердца. Наиболее характерная её локализация — межпредсердная перегородка в области овального окна. Клиническая картина миксомы может быть представлена обструктивными, тромбоэмболическими и неспецифическими симптомами, но в то же время отсутствие патогномичных признаков является причиной поздней диагностики и лечения.

Описание клинического случая. Пациентка 78 лет была госпитализирована в отделение кардиологии для обследования, коррекции терапии и определения показаний для проведения диагностической коронароангиографии. В ходе рутинного обследования по данным эхокардиографии обнаружено образование в полости левого предсердия. Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентке выполнили магнитно-резонансную томографию сердца с гадолинием, которая позволила верифицировать образование как миксому левого предсердия размером 10×12 мм. Учитывая возраст пациентки, наличие сопутствующей патологии, отсутствие осложнений миксомы (обструктивных и тромбоэмболических), было принято решение о дальнейшем наблюдении.

Заключение. Миксомы левого предсердия имеют клинические проявления, однако достаточно часто оказываются случайной находкой по данным эхокардиографических исследований. Хирургическое удаление опухоли в настоящее время является основным методом лечения. Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству служат большие размеры опухоли и наличие осложнений (эмболических, обструктивных), вызываемых образованием. Однако у пожилых пациентов с наличием сопутствующих соматических заболеваний, у которых по данным визуализирующих методов определяется небольшой размер опухоли, представляется возможным динамическое наблюдение для оценки прогрессирования роста образования и определения сроков оперативного лечения.

Ключевые слова: миксома левого предсердия; доброкачественные новообразования сердца; тромб; диагностика; лечение; клинический случай.

Как цитировать:

Алексеева С.В., Лисеев А.А., Третьякова Н.С. Миксома левого предсердия — сложности диагностики и определения тактики лечения у пациентки пожилого возраста: клинический случай // CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 2. С. 131–137. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321940>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321940>

Left atrial myxoma — difficulties in diagnosis, determination of treatment tactics in an older patient: clinical case

Sofya V. Alexeeva, Alexey A. Liseev, Natalya S. Tretyakova

Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Myxoma is one of the most common benign neoplasms of the heart. The most characteristic localization is the inter-atrial septum in the region of the oval window. Clinically, myxoma can be represented by obstructive, thromboembolic, non-specific symptoms. However, the absence of pathognomonic signs is the reason for the late diagnosis and treatment.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: A 78-year-old female patient was hospitalized at the department of cardiology for examination, correction of therapy, and determination of indications for diagnostic coronary angiography. During a routine examination, echocardiographic data revealed a formation in the left atrial (LA) cavity. To clarify the diagnosis and determine the treatment strategies, the patient underwent magnetic resonance imaging of the heart with gadolinium, which verified this formation as an LA myxoma measuring 10×12 mm. Considering the age of the patient, the presence of concomitant pathology, and absence of complications of myxoma (obstructive and thromboembolic), the patient was further observed.

CONCLUSION: LA myxomas have clinical manifestations; however, quite often, they are accidental findings in echocardiographic studies. Surgical removal of the tumor is currently the main treatment method. The absolute indications for surgical treatment are large tumors and presence of complications (embolic and obstructive). However, in older patients, who, according to imaging methods, have small tumors and concomitant somatic diseases, dynamic follow-up appears suitable to assess the progression of tumor growth and determine the timing of surgical treatment.

Keywords: myxoma of the heart; benign neoplasms of the heart; thrombus; diagnosis; treatment; clinical case.

To cite this article:

Alexeeva SV, Liseev AA, Tretyakova NS. Left atrial myxoma — difficulties in diagnosis, determination of treatment tactics in an older patient: clinical case. *Cardiosomatics*. 2023;14(2):131–137. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS321940>

Received: 05.04.2023

Accepted: 10.06.2023

Published: 10.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В клинической практике врачи могут встретиться как с доброкачественными, так и со злокачественными новообразованиями сердца. Злокачественные новообразования составляют 25% всех опухолей сердца, к ним относят ангио-, рабдомио-, лейомиосаркомы и недифференцированные саркомы. Доброкачественные образования встречаются в 75% случаев и включают в себя следующие виды опухолей: миксома, липома, папиллярная фиброэластома, фиброма, рабдомиома [1–3].

Первое место по частоте встречаемости занимает миксома (50% всех новообразований). Она представляет собой доброкачественное образование мезенхимального происхождения.

По статистике миксома чаще встречается у женщин в возрасте от 40 до 60 лет [1]. Наиболее часто они локализуется в левом предсердии (ЛП; до 70%), тогда как в правом предсердии встречаются гораздо реже — в 18% случаев [4]. Наиболее редкой считается локализация в левом или правом желудочке. Единственным методом лечения этих опухолей является хирургический. Этот подход оправдан в случае больших размеров опухоли, а также при наличии тромбоэмболических и обструктивных осложнений. Однако в настоящее время в связи с широким распространением эхокардиографических методов исследования обнаружение миксома ЛП происходит на ранних этапах, когда ещё отсутствуют значимые клинические признаки. В таких случаях тактика лечения пациентов не определена.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Пациентка Х., 78 лет, госпитализирована в клинику кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург) в плановом порядке. На момент поступления предъявляла жалобы на одышку при ходьбе как по лестнице на один пролёт, так и по ровной поверхности на расстояние 100–300 м, на боль ноюще-колющего характера в грудной клетке без чёткой связи с физической нагрузкой, которая купировалась при помощи приёма нитроглицерина в течение 3–5 мин, а также на повышение артериального давления (АД) до 180/90 мм рт.ст. на фоне постоянно принимаемой гипотензивной терапии.

Анамнез болезни: длительное течение гипертонической болезни (ГБ) (АД — 200/100 мм рт.ст., адаптирована к АД 130–140/90 мм рт.ст.), сахарный диабет 2-го типа (СД 2) с 2016 года. В 2006 и 2019 году перенесла острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне повышенного АД. В 2015 году — не-Q-инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ). Пациентке было проведено несколько этапов реваскуляризации миокарда ЛЖ: баллонная ангиопластика со стентированием правой

межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей артерии, баллонная ангиопластика внутристенного рестеноза ПМЖВ баллоном с лекарственным покрытием. В 2018 году выполнена диагностическая коронарография (КАГ) в связи с возобновлением боли ангинозного характера при физической нагрузке. По результатам исследования: в левой нисходящей ветви в средней трети визуализируется тень стента, диффузный рестеноз 75% (класс II Mehan), дистальнее — без значимых стенозов; огибающая ветвь — в средней трети визуализируется тень стента, без признаков рестеноза, дистальнее — без значимых стенозов. Баллонная вазодилатация с установкой стента в ПМЖВ выполнена 01.11.2018. В дальнейшем чувствовала себя хорошо, физическую нагрузку переносила удовлетворительно.

В марте 2022 года стала отмечать появление вышеописанных жалоб, по поводу чего и была госпитализирована в отделение кардиологии в конце марта 2022 года для обследования и решения вопроса о выполнении диагностической КАГ.

Физикальная и инструментальная диагностика

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Сознание ясное, ориентируется во времени и пространстве. Кожный покров чистый, тургор не снижен. Отеков нет. АД 140/90 мм рт.ст., пульс — 68 в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Частота сердечных сокращений — 68 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень из-под края рёберной дуги не выступает.

Лабораторные данные: клинический, биохимический анализ крови — без патологии (целевой уровень липопротеидов низкой плотности достигнут).

По данным ЭКГ: нарушение внутрипредсердной проводимости, блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии обоих предсердий и ЛЖ.

В рамках рутинного обследования пациентке была выполнена **эхокардиография** (ЭхоКГ, аппарат "GE Vivid E9", Израиль) в М-режиме: ЛЖ в диастолу (ЛЖд) — 43,0; ЛЖ в систолу (ЛЖс) — 27,0; межжелудочковая перегородка (МЖП) — 10,0; толщина задней стенки ЛЖ — 9,0; масса миокарда (ММ) — 132,7; индекс массы миокарда ЛЖ — 72,9; индекс ЛП (ИЛП) — 18,7; правый желудочек (ПЖ) — 24,0; фракция выброса (ФВ) — 67,5%. В-режим: конечно-диастолический объём (2D) — 73,0; конечно-систолический объём (2D) — 22,0; ударный объём — 51,0; объём правого предсердия (ППоб) — 63,0; объём ЛП (ЛПоб) — 67,0; ФВ — 69,9%. Регургитация: митральная недостаточность степ. 1; аортальная недостаточность степ. 0; трикуспидальная недостаточность степ. 1.

ЛЖ не увеличен. Имеет место его концентрическое ремоделирование. ЛП умеренно увеличено. В полости ЛП, в области срединной части межпредсердной

перегородки (МПП) лоцируется образование неправильной формы размером около 10 мм, рыхлое, с мелкими флотирующими фрагментами, фиксированное к МПП (тромб? миксома?) (рис. 1). Аорта не расширена. Клапан трёхполулунный, не изменён. Нарушений кровотока не установлено. Створки митрального клапана не изменены. Имеется регургитация 1-й ст. Правые отделы сердца не расширены. Глобальная сократимость правого желудочка не снижена. Пульмональный и трёхстворчатый клапаны обычные. Лёгочный ствол не расширен. Нижняя полая вена не расширена, спадается более 50%. Расчётное систолическое давление в лёгочной артерии — 30 мм рт.ст. Межпредсердная перегородка тонкая, патологического сброса через неё не найдено. Избытка в полости перикарда нет.

Со слов пациентки, последнее ЭхоКГ-исследование сердца ей проводили в 2016 году (заключение не представлено), и опухоли сердца по его итогам зафиксировано не было.

Выполнена чреспищеводная ЭхоКГ (от 04.04.2022): в полости ЛП — объёмное образование, фиксированное к МПП, размером 13×12 мм, изоэхогенное, с неровным «рыхлым» контуром, подвижные фрагменты длиной до 10 мм, вероятно, миксома ЛП (тромб?).

Учитывая наличие образования в полости ЛП и ОНМК в анамнезе, рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для исключения эмболических осложнений. По результатам МРТ головного мозга: признаки многоочагового поражения головного мозга, сосудистая энцефалопатия, балл по шкале Fazekas (используется для простой качественной оценки степени поражения белого вещества при хронической ишемии) — 2. Пациентка проконсультирована неврологом: данных за ОНМК не получено. Таким образом, изменения по данным МРТ обусловлены сосудистыми изменениями на фоне высоких цифр АД у пациентки с длительным течением ГБ, а не эмболическими осложнениями при миксому ЛП.

Для окончательной верификации образования в ЛП (тромб/миксома), определения его размеров и выбора дальнейшей тактики лечения была проведена МРТ сердца с гадолинием. По результатам исследования: МР-признаки мелкого образования ЛП, по МР-характеристикам более соответствующего миксому — мелкое флотирующее образование неправильной формы ориентировочного размера 10×12 мм, фиксированное на уровне средней/нижней трети МПП и направленное в полость ЛП (рис. 2). Образование состоит из «ножки» размером 5×5 мм с интенсивным МР-сигналом на DIR-ИП (импульсная последовательность в режиме Double Inversion Recovery) и гиперинтенсивным — на TIR-ИП (Tau Inversion Recovery), T2 FS-ИП (Fat Suppression), и более «рыхлой» части, слабо дифференцирующейся на киноизображениях и имеющей слабогиперинтенсивный МР-сигнал на TIR-ИП (на рис. 2 — МР-картина постишемического практически

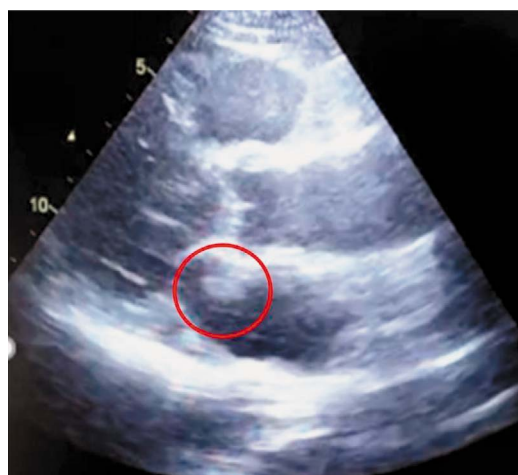


Рис. 1. Миксома левого предсердия по данным эхографического исследования (обведено красным контуром).
Fig. 1. Myxoma of the left atrium according to the data of the echographic study (circled in red).

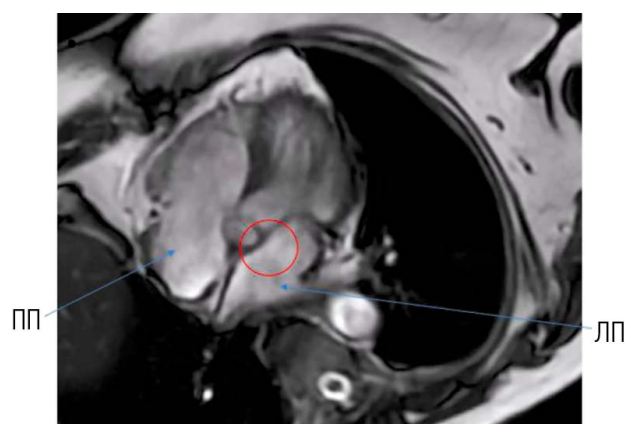


Рис. 2. Четырёхкамерная проекция. Флотирующее образование в нижней трети межпредсердной перегородки (красным цветом обозначена миксома).
Fig. 2. Four-chamber projection. Floating formation in the lower third of the interatrial septum (myxoma is marked in red).

трансмурального рубца — нежизнеспособный миокард) в 7-м сегменте передней стенки ЛЖ, наблюдается концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Пациентке выполнена диагностическая КАГ для определения кровоснабжения миксомы. Левая нисходящая ветвь (ПМЖВ) — в средней трети визуализируется тень стента, рестеноз 50% (класс II по Mehran). Остальные коронарные артерии — без гемодинамически значимых стенозов. Не удалось определить кровоснабжение миксомы.

Диагноз

На основании данных анамнеза, клинико-инструментальных исследований пациентке был поставлен окончательный диагноз.

Основной: Миксома левого предсердия; ишемическая болезнь сердца (ИБС); стенокардия напряжения II ф.кл. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда переднебоковой стенки от 09.10.2015). Баллонная

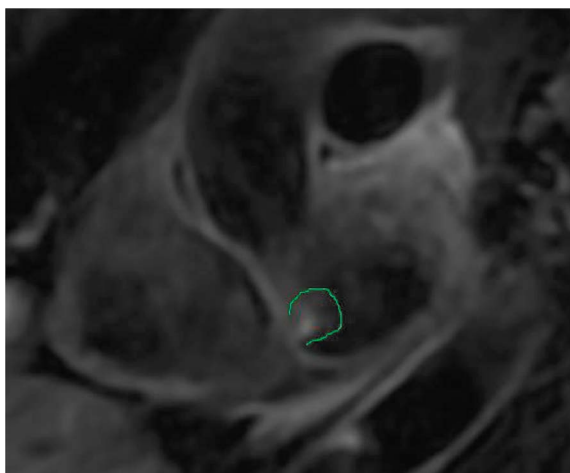


Рис. 3. Короткая ось на уровне предсердий (зелёной линией обведён контур миксомы).

Fig. 3. Short axis is at the level of the atria (myxoma contour is outlined in green).

ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой артерии от 09.10.2015. Баллонная ангиопластика и стентирование огибающей артерии от 15.12.2015. Баллонная ангиопластика рестеноза передней межжелудочковой артерии баллоном с лекарственным покрытием от 15.12.2015. Баллонная ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой артерии от 01.11.2018. ГБ III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IIA ст., II функционального класса по NYHA с сохранной ФВ (64%).

Сопутствующий: СД 2, целевой HbA_{1c} менее 7,5 ЦББ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Последствия ОНМК (2006, 2010) — диффузно-узловой зоб, эутиреоз, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника, вне обострения.

Дальнейшие наблюдения

По итогам обследования с пациенткой была проведена беседа о возможном хирургическом лечении образования ЛП, на что был получен категорический отказ («Сколько мне жить осталось, а вы меня под нож»).

Также было проведено повторное обсуждение с кардиохирургом: у пациентки пожилого возраста (78 лет) по данным МРТ сердца выявлена миксома ЛП 10×12 мм. По результатам проведённого обследования не выявлено кардиоэмболических осложнений и обструкции камер сердца. Кроме того, имеется значимая сопутствующая патология (ГБ, ИБС, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, ангиопластика и стентирование коронарных артерий в анамнезе, ОНМК, СД 2), что увеличивает риск неблагоприятного течения операционного и постоперационного течения. Помимо прочего, пациентка в данный момент не настроена на оперативное вмешательство. В связи с вышеперечисленными обстоятельствами хирургом были рекомендованы динамическое наблюдение и

контроль ЭхоКГ каждые 3–6 мес. В случае увеличения размеров образования — повторная беседа с пациенткой и определение сроков хирургического лечения.

Через 3 мес после выписки пациентке была проведена контрольная ЭхоКГ в М-режиме: ЛЖд — 47,0; ЛЖс — 33,0; МЖП — 9,0; толщина задней стенки ЛЖ — 8,0; ИММ ЛЖ — 77,5; ИЛП — 21,1; ФВ — 56,9%. В-режим: конечно-диастолический объём (2D) — 65,0; конечно-систолический объём (2D) — 20,0; индекс объёма ЛП — 34,0; ФВ — 69,2%. Регургитация: митральная недостаточность степ. 1; аортальная недостаточность степ. 0; трикуспидальная недостаточность степ. 1.

ЛЖ не увеличен. Миокард не утолщён. Глобальная сократимость сохранена. ЛП не увеличено. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Клапан трёхполулунный, фиброзирован. Нарушений кровотока не выявлено. Створки митрального клапана не изменены. Правые отделы сердца не расширены. Глобальная сократимость ПЖ не снижена. Пульмональный и трёхстворчатый клапаны обычные. Лёгочный ствол не расширен. Нижняя полая вена не расширена, спадается более 50%. Расчётное систолическое давление в лёгочной артерии не повышено. МПП тонкая, патологического сброса через неё не обнаружено. Избытка в полости перикарда нет. В полости ЛП лоцируется крупное, неправильной формы, подвижное образование размером 14×12 мм (трансмитральному потоку не препятствует), фиксировано в области срединной части МПП.

Прогноз

Прогноз в случае прогрессирования опухоли неблагоприятный в связи с возможными кардиоэмболическими осложнениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Миксома — это наиболее часто встречающиеся новообразования сердца, которые чаще всего локализуются в ЛП, имеют различные клинические признаки или вовсе никак себя не проявляют. Большое значение в их диагностике имеют ЭхоКГ и МРТ, которые помогают провести дифференциальную диагностику с другими образованиями в полостях сердца (в частности, с тромбами, метастазами, другими доброкачественными или злокачественными новообразованиями) [5].

Единственным методом лечения миксом на сегодняшний день является хирургический. При анализе клинических наблюдений, в которых были представлены пациенты с миксомами ЛП, в большинстве случаев после обнаружения опухоли проводилось срочное хирургическое вмешательство с целью удаления образования. Это было обусловлено, как правило, большими (>15 мм) размерами опухоли и вызываемыми осложнениями, такими как застойная сердечная недостаточность, аритмии и клапанные пороки, тромбоэмболические осложнения [6]. Однако тактика ведения и лечения пациентов, у которых диагностирована опухоль небольшого (<15 мм) размера,

в настоящее время не определена. Показано, что у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями хирургическое вмешательство связано с увеличением риска наступления смерти до 23,5% [7]. Основные факторы риска развития фатальных осложнений у нашей пациентки были связаны с возрастом (78 лет), объёмом оперативного вмешательства, сопутствующими заболеваниями (ИБС, перенесённый инфаркт миокарда, последствия двух ОНМК, СД 2). Нами найдено несколько клинических случаев, где пациенты в возрасте старше 75 лет не подвергались хирургическому лечению, а оставались под наблюдением [7]. Ряд учёных предполагают, что у пожилых пациентов, у которых имеется высокий риск оперативного лечения, наличие кальцифицированных миксом с низким риском обструкции и эмболии с медленной прогрессией позволяет его избежать [8, 9]. В клиническом случае, описанном Z. Elsherif и соавт., представлен результат 30-летнего наблюдения за пациенткой с миксомой ЛП. Авторами показано естественное течение неоперированной миксомы ЛП, которая постепенно уменьшалась, становилась более кальцифицированной и не привела к летальным осложнениям [10]. Таким образом, учитывая пожилой возраст нашей пациентки, наличие у неё множественной сопутствующей патологии, а также нежелание пациентки подвергаться хирургическому лечению и бессимптомный характер образования, нам представляется, что отказ от хирургического лечения и регулярный контроль прогрессирования опухоли для этой пациентки являются предпочтительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления миксом ЛП зачастую не сопровождаются выраженной симптоматикой на начальных стадиях, что затрудняет их раннюю диагностику. Единственным методом лечения миксом является хирургическое удаление опухоли с частью прилежащей ткани (для

исключения рецидива). Однако в случае небольшого размера опухоли, отсутствия клинических проявлений, наличия у больного значимой сопутствующей соматической патологии, а также пожилого/старческого возраста пациента представляется правильным занять выжидательную позицию для оценки скорости прогрессирования опухоли и определения дальнейшей тактики лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинских данных и фотографий (дата подписания 15.04.2022).

Источник финансирования. Не указан.

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

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, проверка и утверждение текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Consent for publication. Written consent was obtained 15.04.2022 from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеева В.А., Толстов С.Н., Сычкова Е.Д. Клиническое наблюдение бессимптомной миксомы левого предсердия // Архивъ внутренней медицины. 2022. Т. 12, № 5. С. 389–393. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-389-393
2. Фомин В.В., Коган Е.А., Морозова Н.С., и др. Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 4. С. 470–477. doi: 10.26442/00403660.2021.4.200685
3. Okan T., Babliak O., Agarwal K., et al. Asymptomatic Left Atrial Myxoma Treated with Minimally Invasive Surgical Approach // Cureus. 2021. Vol. 13, N 10. P. e18432. doi: 10.7759/cureus.18432
4. Dinesh Kumar U.S., Wali M., Shetty S.P., Sujay K.R. «Left atrial myxoma — A tumor in transit» // Ann Card Anaesth. 2019. Vol. 22, N 4. P. 432–434. doi: 10.4103/aca.ACA_232_18
5. Javeed M., Gruhonjic H., Patel D., et al. Massive Mural Thrombus Masquerading as Myxoma // Cureus. 2022. Vol. 14, N 5. P. e25440. doi: 10.7759/cureus.25440
6. Nguyen T., Vaidya Y. Atrial Myxoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
7. Tetera W., Wilk A., Król W., Braksator W. Asymptomatic Left Atrial Myxoma // J Cardiovasc Echogr. 2022. Vol. 32, N 2. P. 116–118. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_70_21
8. Bire F., Roudaut R., Chevalier J.M., et al. Myxomes cardiaques chez le sujet âgé de plus de 75 ans. A propos de 19 observations // Arch Mal Coeur Vaiss. 1999. Vol. 92, N 3. P. 323–328.
9. Kay J.F., Chow W.H. Long-term survival of quiescent left atrial myxoma in an elderly patient // Am J Geriatr Cardiol. 2002. Vol. 11, N 3. P. 165–168. doi: 10.1111/j.1076-7460.2002.00831.x
10. Elsherif Z., Mahmood N., Ahmed A.M. 30-year follow-up of an unoperated left atrial myxoma: a case report // Eur Heart J Case Rep. 2020. Vol. 4, N 6. P. 1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa310

REFERENCES

1. Sergeeva VA, Tolstov SN, Sychkova ED. Clinical Observation of Asymptomatic Left Atrial Myxoma. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):389–393. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-389-393
2. Fomin VV, Kogan EA, Morozova NS, et al. Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):470–477. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.4.200685
3. Okan T, Babliak O, Agarwal K, et al. Asymptomatic Left Atrial Myxoma Treated with Minimally Invasive Surgical Approach. *Cureus*. 2021;13(10):e18432. doi: 10.7759/cureus.18432
4. Dinesh Kumar US, Wali M, Shetty SP, Sujay KR. «Left atrial myxoma — A tumor in transit». *Ann Card Anaesth*. 2019;22(4):432–434. doi: 10.4103/aca.ACA_232_18
5. Javeed M, Gruhonjic H, Patel D, et al. Massive Mural Thrombus Masquerading as Myxoma. *Cureus*. 2022;14(5):e25440. doi: 10.7759/cureus.25440
6. Nguyen T, Vaidya Y. *Atrial Myxoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Tetera W, Wilk A, Król W, Braksator W. Asymptomatic Left Atrial Myxoma. *J Cardiovasc Echogr*. 2022;32(2):116–118. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_70_21
8. Bire F, Roudaut R, Chevalier JM, et al. Cardiac myxoma in patients over 75 years of age. Report of 19 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1999;92(3):323–328. (In French).
9. Kay JF, Chow WH. Long-term survival of quiescent left atrial myxoma in an elderly patient. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11(3):165–168. doi: 10.1111/j.1076-7460.2002.00831.x
10. Elsherif Z, Mahmood N, Ahmed AM. 30-year follow-up of an unoperated left atrial myxoma: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(6):1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa310

ОБ АВТОРАХ

Алексеева Софья Васильевна, студентка 5-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1185>;
e-mail: naf200372@gmail.com

Лисеев Алексей Александрович, студент 5-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4311-1109>;
e-mail: alex_liseev2001@mail.ru

* **Третьякова Наталья Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры;
адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург,
Пискаревский пр-т, д. 47; телефон: 8 (812) 543-15-71;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-1429>;
eLibrary SPIN: 5464-1240;
e-mail: TretyakovaNS@list.ru

AUTHORS INFO

Sofya V. Alexeeva, 5th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1185>;
e-mail: naf200372@gmail.com

Alexey A. Liseev, 5th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4311-1109>;
e-mail: alex_liseev2001@mail.ru

* **Natalya S. Tretyakova**, MD, Cand. Sci. (Med.),
department assistant; address: 47 Piskarevskij Ave.,
195067, St. Petersburg, Russia; Phone: 8 (812) 543-15-71;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-1429>;
eLibrary SPIN: 5464-1240;
e-mail: TretyakovaNS@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author