

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

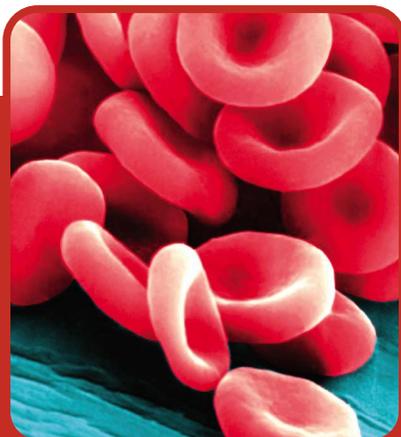
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

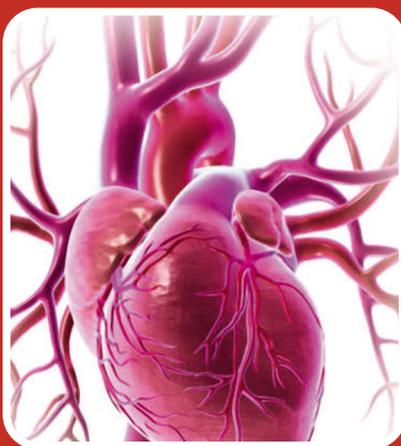
Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

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

Том 15 № 1 | 2024
Vol. 15 № 1 | 2024



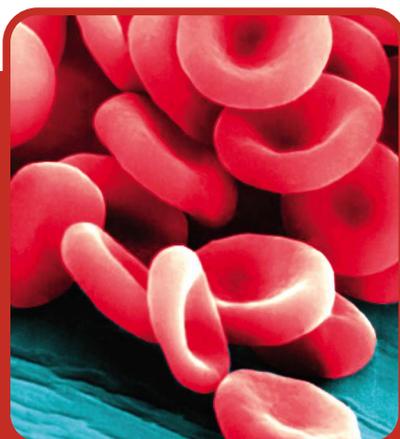
- ◆ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ
- ◆ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ◆ СИНДРОМ ТАКОЦУБО



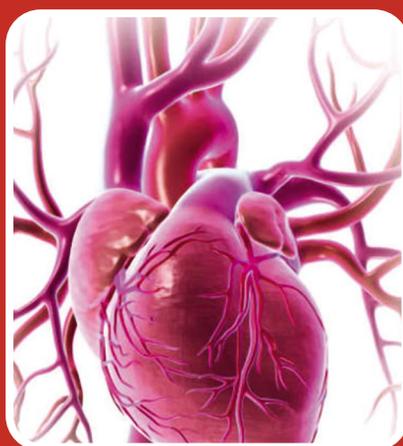
CardioSomatics

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

Vol. 15 №1 | 2024



- ◆ FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA
- ◆ HEART FAILURE
- ◆ TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY





Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

CardioСоматика

Том 15 № 1

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

2024
cardiosomatics.orscience.ru

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

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

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

Журнал индексируется в базе данных РИНЦ (eLIBRARY.RU).

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия

Downey Fred H., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-7280-1021

Manukhina Eugenia V., профессор, Техас, США.
ORCID: 0000-0002-8102-173X

Suceveanu Mihaela S., 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

Перелеч 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

Гальявич 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 переулоч, 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:

000 «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



ЭКО • ВЕКТОР

© 000 «Эко-Вектор», 2024



PocoKPK Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

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

CardioSomatics

Vol. 15 No 1

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2024

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. Zelvejan, 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@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru



© Eco-Vector, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, С.А. Болдуева, Е.Д. Реснянская, С.Л. Плавинский

Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоцубо:
проспективное когортное исследование 5

*Е.Ю. Емельянчик, А.М. Моисеева, В.С. Емельянчик, О.В. Мариловцева, Р.В. Хомченков, В.А. Мосина, И.И. Черкашина,
С.А. Устюгов, С.Ю. Никулина, А.В. Протопопов*

Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет:
ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование 19

О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе, З.С. Шогенов, Е.А. Петрик

Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа
дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности:
проспективное рандомизированное исследование 31

ОБЗОРЫ

А.М. Алиева, Е.В. Резник, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

Белок Klotho, фактор роста фибробластов 23 и склеростин при хронической сердечной недостаточности:
обзор литературы 41

В.Н. Каретникова, А.Г. Неешпапа, Е.И. Карпова, О.Л. Барбараш

Нарушения костно-мышечного статуса и ишемическая болезнь сердца —
перспективные молекулярные маркёры: обзор литературы 55

С. Лаксоно, П.С. Прамесвари

Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение:
краткий обзор литературы 71

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.С. Феоктистова, С.А. Болдуева, Т.Я. Бурак, В.Э. Кретьова

Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с признаками дисплазии
соединительной ткани и наследственной тромбофилией: клинический случай 81

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Dmitrii S. Evdokimov, Valeriya S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Ekaterina D. Resnyanskaya, Svyatoslav L. Plavinskiy*
Prediction of in-hospital complications in takotsubo syndrome: prospective cohort study5
- Elena Yu. Emelyanchik, Anastasia M. Moiseeva, Vasilii S. Emelyanchik, Olga V. Marilovtseva, Roman V. Khomchenkov, Valentina A. Mosina, Irina I. Cherkashina, Sergey A. Ustyugov, Svetlana Yu. Nikulina, Alexey V. Protopopov*
Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study19
- Omar M. Omarov, Grigorii G. Arabidze, Zaur S. Shogenov, Elena A. Petrik*
In-hospital results of therapy with the NGLT-2 inhibitor dapagliflozin in patients with acute decompensation of heart failure: prospective randomized study31

REVIEWS

- Amina M. Alieva, Elena V. Reznik, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin*
Klotho protein, fibroblast growth factor 23, and sclerostin in chronic heart failure: literature review41
- Viktoria N. Karetnikova, Anastasiya G. Neeshpapa, Evgenia I. Karpova, Olga L. Barbarash*
Musculoskeletal disorders and coronary artery disease —promising molecular markers: literature review55
- Sidhi Laksono, Prita Saskya Prameswari*
Heart failure with preserved ejection fraction: A short review of diagnosis and management71

CASE REPORTS

- Valeria S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Taras Y. Burak, Veronika E. Kretova*
Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with signs of connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia: clinical case81

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоцубо: проспективное когортное исследование

Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, С.А. Болдуева, Е.Д. Реснянская, С.Л. Плавинский

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. До недавнего времени синдром такоцубо (СТ) считался доброкачественным заболеванием как в раннем, так и в отдалённом периоде заболевания. Однако в последние годы было показано, что внутригоспитальные осложнения в остром периоде СТ встречаются нередко и могут оказаться жизнеугрожающими.

Цель. На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование были включены 60 пациентов с СТ, средний возраст пациентов составил $65,5 \pm 13,4$ года. В остром периоде (7–14 дней) выполняли стандартное клиничко-лабораторное обследование, проводили специальные методы исследования (периферическая артериальная тонометрия на аппарате «EndoPAT 2000») и психологическое тестирование при помощи валидизированных опросников (госпитальная шкала тревоги и депрессии и шкала депрессии Бека).

Результаты. При построении интегральной модели прогноза риска развития острой сердечной недостаточности — ОН (отёк легких и кардиогенный шок) — ведущим прогностическим параметром оказалась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при поступлении. При ФВ ЛЖ $\leq 40,5\%$ вероятность возникновения ОН у пациентов с СТ в остром периоде заболевания составила 62,5%, а в случае одновременно наблюдаемого удлинения интервала QTc >487 мс достигала 100%. Чувствительность полученной модели составила 72,7%, специфичность — 97,4%. При построении интегральной модели прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) число лейкоцитов в периферической крови стало ведущим фактором возникновения неблагоприятных событий у больных с СТ в остром периоде заболевания. При числе лейкоцитов $>11,1 \times 10^9/\text{л}$ риск ССО у пациентов с СТ возрастал до 89,9%, а при условии значения числа эритроцитов $>4,69 \times 10^{12}/\text{л}$ или $\leq 4,29 \times 10^{12}/\text{л}$ мог достигать 100%. Чувствительность полученной модели составила 92,6%, специфичность — 97,0%.

Заключение. Предлагаемые в нашей работе модели прогнозирования вероятности развития тяжёлой ОН и суммарного риска ССО в остром периоде СТ персонафицированы и просты в использовании, позволяют оптимизировать тактику лечения.

Ключевые слова: синдром такоцубо; модель оценки риска; сердечно-сосудистые осложнения; факторы риска.

Как цитировать:

Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Реснянская Е.Д., Плавинский С.Л. Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоцубо: проспективное когортное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

Prediction of in-hospital complications in takotsubo syndrome: prospective cohort study

Dmitrii S. Evdokimov, Valeriya S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Ekaterina D. Resnyanskaya, Svyatoslav L. Plavinskiy

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Until recently, takotsubo syndrome (TS) was considered a fairly benign disease in both early and late periods. However, in recent years, in-hospital complications in the acute period of TS are common and can be life-threatening.

AIM: Based on clinical and laboratory-instrumental data, this study aimed to build models for predicting the risk of developing in-hospital complications in patients with TS during the acute period.

MATERIALS AND METHODS: This prospective cohort study included 60 patients with TS, with an average age of 65.5 ± 13.4 years. In the acute period (7–14 days), standard clinical and laboratory examination, peripheral arterial tonometry using the «EndoPAT 2000» apparatus, and psychological testing using validated questionnaires (hospital anxiety and depression scale and Beck depression scale) were performed.

RESULTS: The integrated model for predicting the risk of acute heart failure (AHF) development (pulmonary edema and cardiogenic shock) identified admission LVEF as the leading prognostic parameter. With LVEF $\leq 40.5\%$, the probability of AHF in patients with TS in the acute period was 62.5%, and in patients with TS and QTc interval >487 ms, the risk reached 100%. The sensitivity and specificity of the developed model were 72.7% and 97.4%, respectively. The integrated model for predicting the development of cardiovascular complications (CVCs) revealed that the number of leukocytes in the peripheral blood was the leading risk factor for adverse events in patients with TS in the acute period. With a leukocyte count $>11.1 \times 10^9/L$, the risk of CVCs in patients with TS increased to 89.9%, and if the erythrocyte count was $>4.69 \times 10^{12}/L$ or $\leq 4.29 \times 10^{12}/L$, it could reach 100%. The sensitivity and specificity of the resulting model were 92.6 and 97.0%, respectively.

CONCLUSION: The models proposed in this study for predicting the likelihood of developing severe AHF and the overall risk of CVCs in the acute period of TS are personalized and easy to use, allowing for the selection of optimized treatment techniques.

Keywords: takotsubo syndrome; risk assessment model; cardiovascular complications; risk factors.

To cite this article:

Evdokimov DS, Feoktistova VS, Boldueva SA, Resnyanskaya ED, Plavinskiy SL. Prediction of in-hospital complications in takotsubo syndrome: prospective cohort study. *CardioSomatics*. 2024;15(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ), провоцируемый у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекает с транзиторной дисфункцией, как правило, левого желудочка (ЛЖ) и клинически и электрокардиографически напоминает острый коронарный синдром (ОКС). Заболеваемость СТ точно неизвестна, однако, по данным различных регистров, распространённость СТ среди пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС в США и Европе, составляет около 2%, а вот российские данные о встречаемости СТ отсутствуют [1]. Долгое время прогноз у пациентов с СТ считался благоприятным, поскольку в течение нескольких недель после дебюта заболевания наблюдалось восстановление сократительной функции ЛЖ [2, 3]. Тем не менее такие жизнеугрожающие осложнения, как острая сердечная недостаточность (ОСН), кардиогенный шок (КШ), нарушения ритма и проводимости, в острый период СТ, согласно разным источникам, описаны в 20,4–45% случаев [4], а уровень госпитальной летальности колеблется от 1 до 8,7% [4, 5]. Однако данных, касающихся факторов, предрасполагающих к развитию осложнений в остром периоде заболевания, в литературе немного, и получены преимущественно они при анализе небольших выборок пациентов [1, 2]. Принимая во внимание довольно высокий % осложнений у больных с СТ, вплоть до летального исхода в остром периоде, представляется важным определение предикторов неблагоприятного течения заболевания с целью своевременной их коррекции.

Цель исследования — на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование выполнено на базе клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) с января 2018 по декабрь 2022 года.

Критерии соответствия

Критерием включения в исследуемую группу был верифицированный на основании международных критериев interTAK (согласительный документ ЕОК 2018 года) диагноз СТ [6], в сомнительных случаях подтверждённый результатами магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Критерий не включения: отказ от участия в исследовании.

Критерий исключения: в процессе исследования пациенты из него исключены не были.

Подбор участников в группы

Все анализируемые пациенты (60 человек), среди которых было 91,7% женщин и 8,3% мужчин, были разделены на несколько подгрупп в зависимости от развития у них того или иного сердечного-сосудистого осложнения: тяжёлая ОСН (22 человека), фибрилляция предсердий (ФП) (4 человека), синкопальное состояние (11 человек), тромботическое осложнение (3 человека), тяжёлая митральная регургитация (15 человек), обструкция выходного тракта ЛЖ (4 человека), остановка кровообращения (4 человека), летальный исход (1 человек), ССО суммарно (27 человек).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Летальный исход, такие осложнения как ОСН (отёк легких и КШ), жизнеугрожающее нарушение ритма и проводимости (фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия), остановка кровообращения.

Дополнительные показатели исследования

Развитие ФП, синкопального состояния, тромботических осложнений, тяжёлой митральной регургитации, обструкции выходного тракта ЛЖ.

Методы измерения целевых показателей

Всем пациентам проводилось обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, а также физикальный осмотр.

Лабораторно-инструментальные методы исследования: электрокардиография, эхокардиография, в том числе с функцией speckle-tracking, коронаровентрикулография, кардио-гритмография с вегетативными пробами, оценка функции эндотелия методом периферической артериальной тонометрии на аппарате «Endo-PAT 2000» (Itamar Medical Ltd., Израиль).

Изучение вегетативного статуса у пациентов с СТ выполняли на основе опросника А.М. Вейна [7]. Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов [8]: ментальный стресс-тест Струпа, тест на арифметический счёт, пробу воспроизведения / возврата гнева, пробу «разговор о болезни».

Психологическое состояние и стрессоустойчивость оценивали с использованием следующих валидизированных на территории Российской Федерации психометрических тестов и опросников:

- личностный опросник Г. Айзенка в адаптации А.Г. Шмелёва (для выявления экстраверсии–интроверсии и выраженности нейротизма) [9];
- тест жизнестойкости в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой (для оценки способности личности выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешности деятельности) [10];

- тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова [11];
- шкала воспринимаемого стресса-10 (Perceived Stress Scale 10, PSS-10, субъективная оценка восприятия обремененности ситуации в течение предыдущего месяца жизни) [12];
- шкала психологического стресса PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона в адаптации Н.Е. Водопьяновой (Psychological Stress Measure-25, оценивает психологическое состояние респондента за последнюю неделю и его адаптированность к рабочим нагрузкам) [13];
- шкала тревоги Спилбергера–Ханина в адаптации Ю.Л. Ханина (для оценки выраженности реактивной и личностной тревожности) [14];
- шкала тревоги Гамильтона (для определения уровня тревоги в повседневной жизни) [15];
- госпитальные шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [14];
- шкала депрессии Бека с оценкой по субшкалам выраженности когнитивно-аффективных и соматических расстройств [14];
- шкала для оценки тяжести депрессивной симптоматики Монтомгери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [14].

Вазорегулирующая функция эндотелия оценивалась по величине индекса реактивной гиперемии при проведении пробы с использованием аппарата «Endo-PAT 2000» (Itamar Medical Ltd., Израиль). Последовательно осуществляли 3 5-минутные записи: исходного состояния, в момент прекращения тока крови на одной из рук и после восстановления тока крови. По результатам обследования оценивался индекс реактивной гиперемии – RHI, который указывал на наличие или отсутствие нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации и характеризовал локальную (эндотелий-зависимую) реакцию системы регуляции периферического кровотока. Значение RHI $\leq 1,67$ свидетельствовало о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации.

Определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) осуществлялось с использованием аппаратно-программного диагностического комплекса «Валента» (Компания «НЕО», Россия). Регистрацию и компьютерный анализ ВСР выполняли в соответствии с принятыми стандартами. Первая запись КРГ осуществлялась в покое, затем на фоне вегетативных проб: проба с глубоким дыханием (ПГД) и активная ортостатическая проба (АОП).

Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов: ментальный стресс-тест Струпа (МТС), тест на арифметический счет (АС), проба воспроизведения / возврата гнева (ВГ), проба «разговор о болезни» (РБ).

Этическая экспертиза

Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрен Локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали ввиду небольшой встречаемости пациентов с анализируемым заболеванием.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., США). Средние величины представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3). Статистическую значимость отличий оценивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для определения пороговых значений факторов и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-кривые. Все параметры были проверены с помощью однофакторного анализа. Алгоритмы оценки риска развития СТ и осложнений построены путём медико-математического моделирования с использованием метода деревьев классификации (Chi Squared Automatic Interaction Detection, CHAID). Многофакторный анализ и построение прогностической модели осуществляли методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Обследовано 60 человек с СТ, средний возраст которых составил $65,5 \pm 13,4$ (от 29 до 86) года, из них 55 (91,7%) человек — женского пола. В табл. 1 представлена исходная клиничко-демографическая характеристика включённых в исследование пациентов.

Основные результаты исследования

Прогнозирование риска развития осложнений в остром периоде заболевания при синдроме такоцубо

Для определения факторов неблагоприятного течения СТ проводили анализ результатов всех клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, а также данных психологического тестирования. Оценивали такие внутригоспитальные осложнения, как развитие ОШН (отёк легких и КШ), ФП, синкопальные состояния, тромботические осложнения, тяжёлая митральная регургитация, обструкция выходного тракта ЛЖ по данным

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования
Table 1. General characteristics of patients with TS

Показатели	Пациенты с СТ (n=60)
Женщины, n (%)	55 (91,7)
Женщины в менопаузе, n (%)	49 (81,7)
Возраст, лет	65,5±13,4
Курение, n (%)	7 (11,7)
Отягощённая по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, n (%)	45 (75)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (76,7)
Фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	5 (8,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (5,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (3,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3)
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,7)

Примечание. СТ — синдром такоцубо.

Note. СТ — takotsubo syndrome.

Таблица 2. Частота внутригоспитальных сердечно-сосудистых осложнений в острый период синдрома такоцубо

Table 2. Frequency of in-hospital cardiovascular complications in the acute period of TS

Осложнение	Число пациентов, n (%)
Острая сердечная недостаточность (отёк легких, кардиогенный шок), n (%)	26 (43,3)
Синкопальное состояние / гипотензия, n (%)	11 (18,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,7)
Брадиаритмии, n (%)	1 (1,7)
Митральная регургитация 3–4-й ст., n (%)	15 (25)
Обструкция выходного тракта левого желудочка, n (%)	4 (6,7)
Тромботические осложнения, n (%)	3 (5,0)
Остановка кровообращения, n (%)	4 (6,7)
Летальный исход, n (%)	1 (1,7)

эхокардиографии, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, остановка кровообращения, летальный исход, а также суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО; табл. 2). Таким образом, анализировали все случившиеся за время госпитализации осложнения.

Большинство пациентов получали диуретики, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, статины, по показаниям — левосимендан, инотропы, антикоагулянты. Влияния препаратов на риск внутригоспитальных осложнений зафиксировано не было.

Прогноз развития острой сердечной недостаточности в остром периоде синдрома такоцубо

При построении ROC-кривых и выполнении однофакторного анализа предикторами развития ОСН у пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания выступили число лейкоцитов, нейтрофилов в периферической крови и отношение содержания нейтрофилов / лимфоцитов (NLR), значение индекса реактивной гиперемии (Reactive Hyperaemia Index, RHI) в покое, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по эхокардиограмме и продолжительность корригированного интервала QT (QTc) по электрокардиограмме при поступлении, а также баллы субшкалы депрессии по опроснику HADS и физический тип триггера СТ. Примечательно, что из всех перечисленных параметров 100% специфичностью обладал фактор NLR, но с чувствительностью лишь 48,1%. Наибольшая чувствительность (71,4%) зарегистрирована у RHI (специфичность 77,4%; табл. 3). По данным однофакторного анализа, эндотелиальная дисфункция (ЭД) с RHI в покое ≤1,43 увеличивала относительный риск возникновения ОСН в остром периоде СТ в 4,1 раза, превышение 11 баллов по шкале HADS (депрессия) — в 3,4 раза, число лейкоцитов >10,7×10⁹/л — в 3,2 раза; остальные факторы имели меньшее влияние (см. табл. 3).

На основе логистического регрессионного анализа была построена модель, позволяющая оценить риск развития ОСН (отёк легких, КШ) по комплексу прогностически значимых параметров. Вероятность (Y2) развития ОСН может быть рассчитана по следующей формуле:

$$Y2 = 39,5 - 0,54 \times X1 - 0,04 \times X2 - 0,87 \times X3,$$

где X1 — число лейкоцитов (×10⁹/л), X2 — продолжительность корригированного интервала QTc, X3 — балл по шкале HADS (депрессия).

Отношение правдоподобия (LR) модели составило 26,0 (p < 0,0001), пороговое значение Y2=2,72, чувствительность модели — 90,9%, специфичность — 85,2% (OR=34,5).

При математическом моделировании методом CHAID риска ОСН (отёк легких и КШ) (рис. 1) ведущим прогностическим параметром оказалась ФВ ЛЖ при поступлении. При ФВ ЛЖ ≤40,5% вероятность возникновения ОСН у пациентов с СТ в остром периоде заболевания составляла 62,5%, а в случае одновременно наблюдаемого удлинения интервала QTc >487 мс по данным электрокардиографии достигала 100%. Если интервал QTc <487 мс и ФВ ЛЖ ≤40,5%, то далее определяющим является факт приёма β-блокаторов до развития СТ, и в случае их приёма риск ОСН составил 100%. При ФВ ЛЖ у больного с СТ при поступлении в стационар >40,5% вероятность возникновения ОСН равна 19,4%, однако если в анамнезе у пациента имеется ФП, то риск ОСН возрастает до 80%. В случае, если больной не имеет в анамнезе ФП, но у него есть нарушение зутиреодного статуса (гипо- или гипертиреоз), вероятность развития ОСН — 33,3% (рис. 1). Чувствительность полученной модели оказалась равной

Таблица 3. Риск развития внутригоспитальных осложнений (ROC-анализ, однофакторный анализ)
Table 3. Risk of developing in-hospital complications (ROC analysis, univariate analysis)

Фактор	Однофакторный анализ			ROC-анализ				
	Пороговое значение	Относительный риск	p	Площадь под кривой (AUC)	Чувствительность	Специфичность	95% Доверительный интервал (ДИ)	p
Острая сердечная недостаточность (отёк легких и КШ)								
Физический триггер СТ	+	1,8	0,03	–	–	–	–	–
HADS (депрессия), баллы	>11	3,4	0,02	0,71	63,6	77,8	0,54–0,85	0,02
QTc при поступлении, мс	>489	2,1	0,03	0,66	45,4	81,6	0,53–0,78	0,03
ФВ ЛЖ при поступлении, %	≤40,5	1,3	<0,001	0,68	68,2	76,3	0,55–0,80	0,02
RHI в покое (7–14 дней)	≤1,43	4,1	0,01	0,71	71,4	77,4	0,55–0,83	0,02
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	>10,7	3,2	<0,001	0,77	68,2	81,6	0,65–0,87	0,0001
Нейтрофилы, абс., ×10 ⁹ /л	>7,93	2,8	0,002	0,75	63,6	81,6	0,62–0,85	0,0004
NLR, %	>7,99	2,8	0,003	0,76	48,1	100,0	0,63–0,86	0,0001
Суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений								
Физический триггер СТ	+	2,3	0,002	–	–	–	–	–
Шкала Бека (когнитивная субшкала), баллы	>7	3,2	0,004	0,76	46,7	91,3	0,59–0,88	0,001
Шкала Бека (суммарно), баллы	>16	3,7	<0,001	0,74	53,33	91,3	0,57–0,87	0,007
QTc при поступлении, мс	>489	2,3	0,002	0,69	48,1	87,9	0,56–0,81	0,005
ФВ ЛЖ при поступлении, %	≤41	2,2	0,006	0,67	63,0	72,7	0,53–0,78	0,02
Глюкоза, ммоль/л	>7,39	2,1	0,01	0,65	48,1	84,8	0,51–0,77	0,04
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	>10,7	4,1	<0,001	0,84	70,4	90,9	0,72–0,92	<0,0001
Нейтрофилы, абс., ×10 ⁹ /л	>7,93	3,7	<0,001	0,81	66,7	90,9	0,69–0,90	<0,0001
NLR, %	>7,99	3,1	<0,001	0,76	48,1	100,0	0,63–0,86	0,0001

Примечание. КШ — кардиогенный шок, СТ — синдром такоцубо, HADS — госпитальные шкалы тревоги и депрессии, QTc — скорректированный интервал QT, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, RHI — индекс реактивной гиперемии, NLR — отношение нейтрофилов / лимфоцитов.

Note. ST — takotsubo syndrome, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, QTc — corrected QT interval, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, RHI — reactive hyperemia index, NLR — neutrophil / lymphocyte ratio.

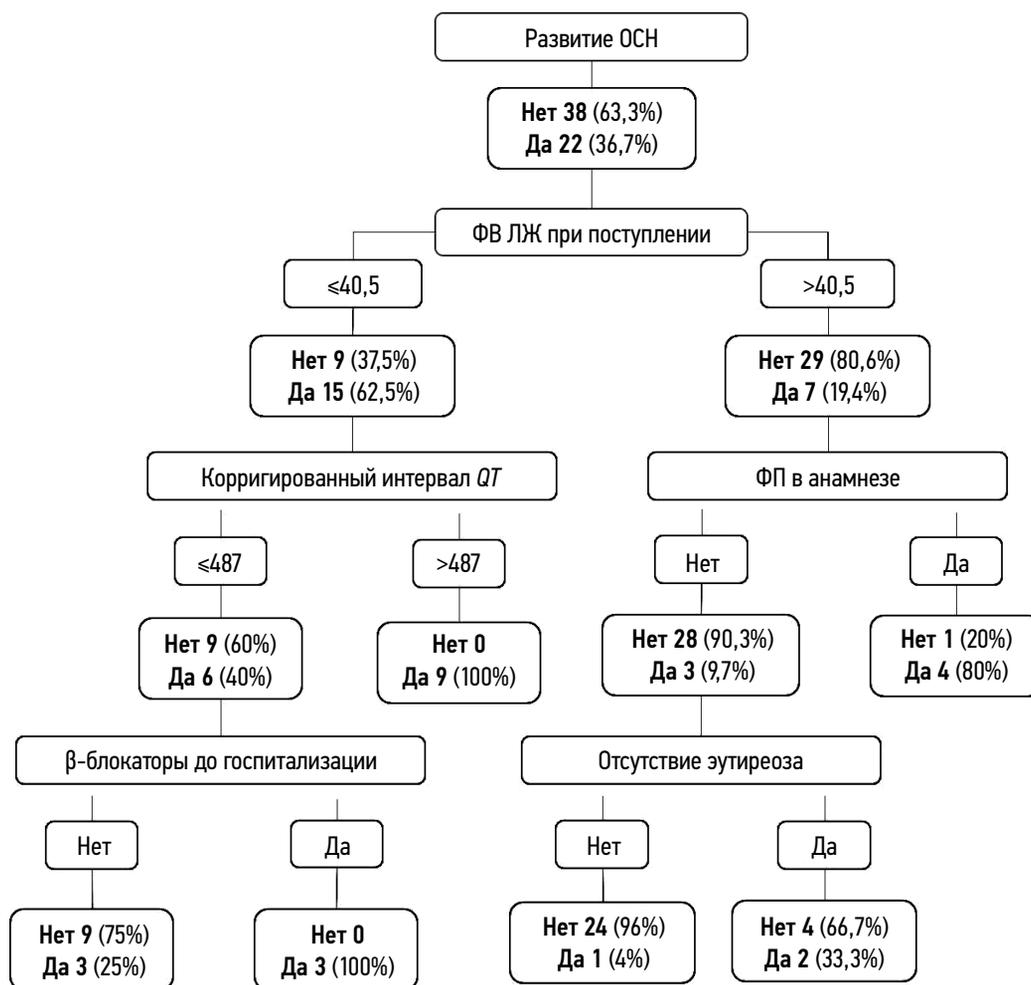


Рис. 1. Интегральная модель риска развития острой сердечной недостаточности у больных с синдромом такоцубо в первые 14 дней заболевания.

Примечание. ОСН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

Fig. 1. Integral model of the risk of developing acute heart failure in patients with Takotsubo syndrome in the first 14 days of the disease.

Note. OCH — acute heart failure, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ФП — atrial fibrillation.

72,7%, специфичность — 97,4%. Общая доля верно предсказанных наблюдений составила 88,3%.

По остальным осложнениям при выполнении статистического анализа не удалось выявить ключевых параметров, которые прогнозировали бы вероятность развития того или иного ССО, представленного в табл. 2, вероятно, из-за небольшого числа пациентов, у которых произошли эти события. Именно поэтому мы посчитали целесообразным проанализировать суммарный риск неблагоприятных внутригоспитальных ССО у пациентов с СТ в остром периоде заболевания.

Прогноз суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в остром периоде синдрома такоцубо

При ROC-анализе чувствительность всех установленных факторов суммарного риска ССО у больных с СТ в первые 14 дней заболевания оказалась невысокой (см. табл. 3). Однако специфичность у таких параметров, как балл по шкале депрессии Бека (>7 баллов по субшкале соматизации и >16 баллов по шкале суммарно), число лейкоцитов

(>10,7×10⁹/л), абсолютное число нейтрофилов (>7,93×10⁹/л) в периферической крови и NLR (>7,99), была выше 90% (см. табл. 3). Эти же показатели, по данным однофакторного анализа, показали и самый высокий относительный риск развития ССО в раннем периоде СТ (см. табл. 3).

На основе логистического регрессионного анализа была построена модель, позволяющая оценить суммарный риск ССО по комплексу прогностически значимых параметров. Вероятность (Y3) развития ССО может быть рассчитана по следующей формуле:

$$Y3 = -24,95 + 0,53 \times X1 + 0,04 \times X2,$$

где X1 — число нейтрофилов ×10⁹/л, X2 — продолжительность корригированного интервала QTс.

Отношение правдоподобия (LR) модели составило 28,4 (p < 0,0001), пороговое значение Y3 = -2,28; чувствительность модели — 77,8%; специфичность — 84,8% (OR = 15,2).

При построении интегральной модели прогноза развития ССО методом CHAID число лейкоцитов в периферической крови выступило ведущим фактором возникновения неблагоприятных событий у больных с

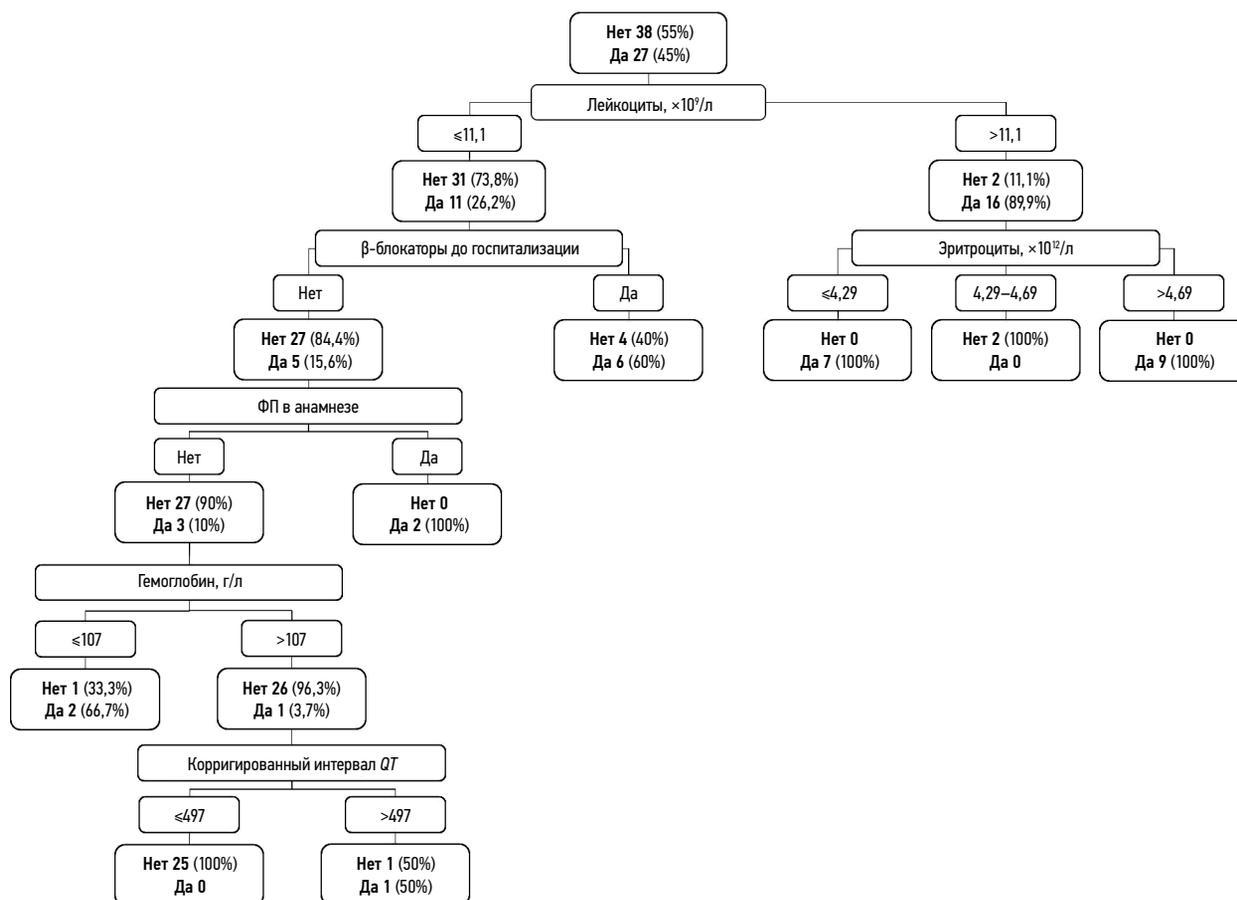


Рис. 2. Интегральная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с синдромом такоцубо в первые 14 дней заболевания.

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий.

Fig. 2. Integral model of the risk of developing cardiovascular complications in patients with Takotsubo syndrome in the first 14 days of the disease.

Note. ФП — atrial fibrillation.

СТ в остром периоде заболевания (рис. 2). При числе лейкоцитов $>11,1 \times 10^9/\text{л}$ риск ССО у пациентов с СТ возрастал до 89,9%, а при условии значения показателя числа эритроцитов $>4,69 \times 10^{12}/\text{л}$ или ниже $\leq 4,29 \times 10^{12}/\text{л}$ мог достигать 100%. При числе лейкоцитов $\leq 11,1 \times 10^9/\text{л}$ вероятность развития ССО равна 28,2%, однако риск ССО увеличивается до 60%, если пациент до возникновения СТ принимал β -блокаторы. В случае значения числа лейкоцитов $\leq 11,1 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствия факта приёма β -блокаторов, но наличия ФП в анамнезе, риск ССО также равен 100%. Если ФП в анамнезе нет, то вероятность ССО зависит от концентрации гемоглобина: при значении ≤ 107 г/л риск ССО составил 66,7%. Если концентрация гемоглобина >107 г/л, то вероятность развития ССО определяет продолжительность QTc при поступлении в стационар: при значении >487 мс риск развития осложнений достигал 50% (см. рис. 2). Чувствительность полученной модели составила 92,6%, специфичность — 97,0%. Общая доля верно предсказанных наблюдений составила 95,0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По данным однофакторного и многофакторного анализа, а также при помощи метода CHAID нам удалось построить модели прогнозирования развития таких внутригоспитальных осложнений при СТ, как ОСН (отёк лёгких, КШ) и суммарного риска ССО. В полученных моделях прогнозирования используются результаты лабораторно-инструментальных методов обследования, анамнестические сведения и балл по шкале HADS (депрессия).

Интерпретация результатов исследования

До недавнего времени СТ считался достаточно доброкачественным заболеванием как в раннем, так и в отдалённом периоде заболевания. Однако внутригоспитальные осложнения в остром периоде СТ в большинстве случаев являются жизнеугрожающими, и их частота, согласно данным литературы, колеблется в широком диапазоне [4]. Следует отметить, что в настоящее время описан ряд факторов, которые влияют на краткосрочный прогноз СТ, но,

как указано выше, таких работ немного, и выполнены они на небольших выборках [16–18].

По результатам нашего исследования прогностическими факторами оказались физический триггер, низкая ФВ ЛЖ при поступлении в стационар, удлинённый интервал QTc по итогам электрокардиографии, ФП в анамнезе и *de novo*, факт приёма β -блокаторов до дебюта заболевания, нейтрофильный лейкоцитоз и высокое NLR (см. табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ зарубежных коллег [1, 16, 18].

Вместе с тем в настоящем исследовании впервые была установлена роль показателей ЭД (RHI) в прогнозировании вероятности развития осложнений. Риск развития ОЧН повышается в 4,1 раза при $RHI \leq 1,43$. Данных о прогностической роли ЭД в остром периоде СТ крайне мало. Однако, поскольку ЭД рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов развития СТ, представляется логичным влияние ЭД на прогноз заболевания. Так, в работе R. Carbonara и соавт. у больных с СТ показатель FMD (Flow Mediated Dilatation), отражающий наличие ЭД, имел обратную связь с уровнем тропонина I при поступлении и длительностью госпитализации [19]. По сведениям В.В. Lima и соавт., риск серьёзных сердечно-сосудистых событий выше у тех больных со стабильной ишемической болезнью сердца, у которых в ответ на экспериментальный психологический стресс возникает ЭД по данным FMD [20]. Как известно, именно стресс является причиной развития СТ.

В своей работе мы постарались всесторонне оценить значение прогностических факторов ССО, поэтому был проведён не только однофакторный анализ показателей, влияющих на течение острого периода заболевания, но и впервые построены модели прогнозирования возникновения внутригоспитальных ССО при СТ методом бинарной логистической регрессии и CHAID, позволяющие с высокой точностью предсказать их развитие.

В отношении риска развития ОЧН независимым предикторами осложнения при многофакторном анализе оказались наличие депрессии по опроснику HADS (чувствительность — 63,6%, специфичность — 77,8%), лейкоцитоз (чувствительность — 68,2%, специфичность — 81,6%), удлинение интервала QTc (чувствительность — 45,4%, специфичность — 81,6%), а при интегральном моделировании — низкая ФВ ЛЖ, удлинённый интервал QTc при поступлении, наличие ФП в анамнезе, отсутствие зутиреодного статуса, а также факт приёма β -блокаторов до возникновения заболевания (чувствительность модели — 88,3%).

Влияние тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с СТ на риск развития ОЧН неслучайно. По мнению F. Oliveri и соавт. (2020), существует устойчивая патофизиологическая взаимосвязь между тревожностью, воспалением, повышением симпатической активности и СТ. Согласно данным этих авторов, пациенты с СТ и психическими

расстройствами в анамнезе в большей степени подвержены риску развития внутрибольничных осложнений [21].

Системная воспалительная реакция (СВР) наблюдается у большей части пациентов с СТ и заключается в увеличении числа лейкоцитов, нейтрофилов, повышении концентрации С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, причём выраженность СВР ассоциируется с более значительным повреждением миокарда и неблагоприятным исходом в остром периоде [4, 22]. При этом нейтрофилы являются первыми клетками, которые обнаруживают в повреждённой ткани миокарда у больных с СТ [23], что позволяет рассматривать их в качестве показателя, отражающего выраженность поражения миокарда. Кроме того, сама по себе симпатическая активация вызывает избыток катехоламинов, которые потенцируют СВР и влияют на число нейтрофилов, привлекаемых в зону воспаления [16]. Интересно, что показатель NLR имел неблагоприятное прогностическое значение и у больных с инфекцией COVID-19, по-видимому, отражая выраженность СВР [24].

Удлинение интервала QTc является частым электрокардиографическим признаком при СТ, однако механизм, приводящий к его увеличению, до сих пор не ясен [25]. F. Oliveri и соавт. (2020) высказывают предположение, что удлинение QTc обусловлено прямым действием цитокинов, которые привлекаются в зону воспаления миокарда у больных с СТ, на ионные каналы кардиомиоцитов. В своём исследовании T.F. Imran и соавт. показали, что пациенты с СТ и удлинённым интервалом QTc с большей вероятностью будут интубированы, у них скорее возникнут КШ, желудочковые аритмии и случится остановка кровообращения, чем у пациентов с нормальным интервалом QT [26].

ФП в анамнезе служит предиктором ОЧН у больных СТ, и этот факт вызывает меньше всего вопросов, поскольку ФП напрямую связана с ухудшением гемодинамики. Согласно сведениям I. El-Battrawy и соавт., у больных с СТ и ФП при поступлении чаще развивался КШ и требовались неотложные лечебные мероприятия, включая установку внутриаортального баллонного насоса, чаще регистрировали внутрибольничную смертность по сравнению с пациентами без ФП [27].

Влияние гипо- и гипертиреоза на прогноз СТ в ранний период заболевания в настоящем исследовании показано впервые. Однако в литературе имеется ряд публикаций, рассматривающих патологию щитовидной железы как фактор, который предрасполагает к развитию СТ. Обнаружена связь между значениями общего Т3 при поступлении и уровнем кортизола в крови, а также ФВ ЛЖ и систолическим артериальным давлением [28]. Объяснение этому факту находят в способности гормонов увеличивать экспрессию β -адренорецепторов в кардиомиоцитах, тем самым повышая чувствительность миокарда к катехоламинам и усиливая их положительный ино- и хронотропный эффект [29]. Следовательно, избыток тиреоидных гормонов может потенцировать эффекты катехоламинов в ткани миокарда во время стрессового события и приводить к

его оглушению (длительной дисфункции миокарда после кратковременного эпизода тяжёлой ишемии с постепенным восстановлением сократительной активности) [29]. При этом не только гипер-, но и гипотиреоз оказывает влияние на развитие СТ. Так, по данным D.M. Zoltowska и соавт., из 19 713 пациентов с СТ общенациональной базы США у 3272 был диагностирован гипотиреоз [30]. Известно также, что у пациентов как с субклиническим, так и с явным гипотиреозом при интракоронарных вмешательствах наблюдается снижение коронарного резерва кровотока, причём степень микрососудистой дисфункции обратно пропорциональна концентрации тиреотропного гормона [31, 32].

Как предиктор неблагоприятного течения острого периода СТ обращает на себя внимание факт приёма β -адреноблокаторов (БАБ). Казалось бы, поскольку гиперактивация симпатической нервной системы и избыток катехоламинов лежат в основе патогенеза СТ, БАБ должны предотвращать или, по крайней мере, снижать риск ССО, противодействуя эффекту катехоламинов [33]. Однако, как показывает практика, приём БАБ до развития заболевания не оказывает положительного влияния течение острого периода СТ [33], а по некоторым данным, наоборот, повышает риск развития ОН, КШ, желудочковой тахикардии, полной атриовентрикулярной блокады, тромбоэмболий, разрыва миокарда и летального исхода [34]. Согласно данным A. Torf и соавт., предварительное лечение БАБ связано 4–5-кратным повышением риска ССО в период госпитализации [17]. Вероятно, этот эффект БАБ обусловлен увеличением числа β -адренорецепторов в сердце в ответ на их блокаду с одной стороны и повышением чувствительности незаблокированных β -адренорецепторов к катехоламинам — с другой, в связи с чем эффект внезапного всплеска катехоламинов на фоне приёма БАБ оказывается более выраженным [35].

В отношении прогноза суммарного риска развития всех анализируемых ССО, по нашим данным, у пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания высокая прогностическая ценность выявлена для числа лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, концентрации гемоглобина в крови при поступлении в стационар, длины интервала QTc, факта приёма БАБ до развития заболевания и ФП в анамнезе. О патогенетической роли в развитии осложнений большинства факторов сказано выше, за исключением таких,

как число эритроцитов и концентрация гемоглобина. Следует отметить, что в литературе эти факторы практически не рассматриваются в качестве прогностических. Только недавно были опубликованы данные A. Braschi и соавт., согласно которым концентрация гемоглобина при поступлении <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин с СТ была в значительной степени ассоциирована с развитием серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36]. В работе A. Hinojos и соавт. (2018) установлено, что анемия связана с более высокими показателями внутрибольничной летальности и более низким значением ФВ ЛЖ у пациентов с СТ. Авторы объясняют такую взаимосвязь тем, что при анемии снижается вязкость крови, расширяются артериальные и венозные сосуды, увеличивается преднагрузка на ЛЖ, что в конечном итоге приводит к дилатации ЛЖ [37]. Прогностическое значение повышенного числа эритроцитов, вероятно, можно объяснить сгущением крови и нарушениями микроциркуляции.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие предварительного расчёта размера выборки, небольшое число пациентов и, соответственно, малое число случаев развития внутригоспитальных осложнений, что, вероятно, отразилось на полученных моделях прогнозирования. Формирование регистра больных с СТ позволило бы более точно определить факторы риска развития внутригоспитальных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Констатация прогностических факторов, которые позволяют стратифицировать риск развития внутригоспитальных осложнений, даёт возможность проводить своевременную их коррекцию и оптимизировать тактику лечения. Предлагаемые в нашей работе модели прогнозирования вероятности развития тяжёлой ОН и суммарного риска ССО в остром периоде СТ персонализированы и просты в использовании. Практически все перечисленные предикторы доступны для анализа в любом стационаре, а значит могут быть использованы в реальной клинической практике для прогнозирования вероятности развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.С. Евдокимов — сбор и обработка материалов, написание текста статьи, обзор литературы; В.С. Феоктистова — анализ полученных данных, написание текста статьи; С.А. Болдуева — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; Е.Д. Реснянская — сбор и обработка материалов, оформление статьи; С.Л. Плавинский — статистический анализ данных, написание текста статьи.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. D.S. Evdokimov — collection and processing of materials, writing the text, literature review; S.A. Boldueva — the concept and design of the study, writing the text; V.S. Feoktistova — analysis of the received data, writing the text; E.D. Resnyanskaya — collection and processing of materials, preparation of the article; S.L. Plavinsky — statistical data analysis, writing the text.

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения // Кардиология. 2020. Т. 60, № 2. С. 96–103. EDN: FTHXVU doi: 10.18087/cardio.2020.2.n521
2. Stiermaier T., Moeller C., Oehler K., et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18, N 6. P. 650–656. doi: 10.1002/ejhf.494
3. Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P., et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy // JAMA. 2011. Vol. 306, N 3. P. 277–286. doi: 10.1001/jama.2011.992
4. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 3S. С. 4994. EDN: BVVIKY doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994
5. Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, № 4. С. 598–604. EDN: UZSMUL doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
6. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 3S. С. 4993. EDN: BQQYSD doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В., и др. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. В.Л. Голубева. Москва: МИА, 2000. EDN: QLWDYN
8. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., и др. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 2. С. 6–16. EDN: XBNQPH doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16
9. Римский Р., Римская С. Альманах психологических тестов. Москва: КСП, 1995.
10. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. Москва: Смысл, 2006.
11. Киршев Н.В., Рябчиков Н.В. Психология личности: тесты, опросники, методики. Москва: Геликон, 1995.
12. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала вос-
принимаемого стресса-10» // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016. Т. 16, № 2. С. 6–15. EDN: UALWVL doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
13. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., и др. Популяционное исследование психического здоровья медработников России: факторы дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19 // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 1. С. 49–58. EDN: IPJVKS
14. Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., и др. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2010. Т. 15, № 1. С. 77–81. EDN: KZUYMX
15. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2021. № 2. С. 85–104. EDN: THZFUA doi: 10.24412/2303-9744-2021-2-85-104
16. Zweiker D., Pogran E., Gargiulo L., et al. Neutrophile-Lymphocyte Ratio and Outcome in Takotsubo Syndrome // Biology (Basel). 2022. Vol. 11, N 8. P. 1154. doi: 10.3390/biology11081154
17. Topf A., Mirna M., Dienhart C., et al. Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Takotsubo Syndrome // Biomedicines. 2022. Vol. 10, N 2. P. 464. doi: 10.3390/biomedicines10020464
18. Shaikh N., Sardar M., Jacob A., et al. Possible predictive factors for recovery of left ventricular systolic function in Takotsubo cardiomyopathy // Intractable Rare Dis Res. 2018. Vol. 7, N 2. P. 100–105. doi: 10.5582/irdr.2018.01042
19. Carbonara R., Giardinelli F., Pepe M., et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo // Heart Vessels. 2018. Vol. 33, N 3. P. 291–298. doi: 10.1007/s00380-017-1062-8
20. Lima B.B., Hammadah M., Kim J.H., et al. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease // JAMA Cardiol. 2019. Vol. 4, N 10. P. 988–996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252
21. Oliveri F., Goud H.K., Mohammed L., et al. Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart // Cureus. 2020. Vol. 12, N 9. P. e10400. doi: 10.7759/cureus.10400
22. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F., et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1–Pathophysiology

- and Diagnosis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 479. doi: 10.3390/jcm10030479
23. Shen X.H., Chen Q., Shi Y., Li H.W. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Chin Med J (Engl)*. 2010. Vol. 123, N 23. P. 3438–3443.
24. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Евдокимова Л.С., и др. Новые предикторы летального исхода у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 9. С. 79–84. EDN: QDJZFE doi: 10.17116/profmed20212409179
25. Santoro F., Brunetti N.D., Tarantino N., et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2017. Vol. 40, N 11. P. 1116–1122. doi: 10.1002/clc.22798
26. Imran T.F., Rahman I, Dikdan S., et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016. Vol. 39, N 6. P. 607–611. doi: 10.1111/pace.12864
27. El-Battrawy I., Cammann V.L., Kato K, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10, N 15. P. e014059. doi: 10.1161/JAHA.119.014059
28. Lee S.J., Kang J.G., Ryu O.H., et al. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy // *Eur J Endocrinol*. 2009. Vol. 160, N 5. P. 799–806. doi: 10.1530/EJE-08-0808
29. Aweimer A., El-Battrawy I., Akin I., et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study // *J Intern Med*. 2021. Vol. 289, N 5. P. 675–687. doi: 10.1111/joim.13189
30. Zoltowska D.M., Agrawal Y., Patria S., et al. Association Between Hypothyroidism and Takotsubo Cardiomyopathy: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Database // *Rev Recent Clin Trials*. 2018. Vol. 13, N 3. P. 222–225. doi: 10.2174/1574887113666180402144600
31. Baycan S., Erdogan D., Caliskan M., et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism // *Clin Cardiol*. 2007. Vol. 30, N 11. P. 562–566. doi: 10.1002/clc.20132
32. Ofiaz H., Kurt R., Sen F., et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Endocrine*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 264–270. doi: 10.1007/s12020-008-9037-2
33. Lu X., Li P., Teng C., et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, N 5. P. 3663–3689. doi: 10.1002/ehf2.13531
34. Kato K., Sakai Y., Ishibashi I., et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome // *Heart Vessels*. 2018. Vol. 33, N 10. P. 1214–1219. doi: 10.1007/s00380-018-1172-y
35. Palla A.R., Dande A.S., Petrini J., et al. Pretreatment with low-dose β -adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2012. Vol. 35, N 8. P. 478–481. doi: 10.1002/clc.21983
36. Braschi A., Frasher A., Lombardo R.M., et al. Erythrocyte Indices in Patients With Takotsubo Syndrome // *Crit Pathw Cardiol*. 2023. Vol. 22, N 1. P. 31–39. doi: 10.1097/HPC.0000000000000311
37. Hinojos A., Vanhecke T.E., Manning S. Observed Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters in Takotsubo Syndrome Patients with Mortality and Decreased Ejection Fraction During Initial Hospital Admission // *Spartan Med Res J*. 2018. Vol. 3, N. 2. P. 6941. doi: 10.51894/001c.6941

REFERENCES

1. Suspitsyna IN, Sukmanova IA. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment. *Kardiologija*. 2020;60(2):96–103. EDN: FTHXVU doi: 10.18087/cardio.2020.2.n521
2. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):650–656. doi: 10.1002/ejhf.494
3. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. doi: 10.1001/jama.2011.992
4. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4994. EDN: BVVIKY doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994
5. Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MYu. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598–604. EDN: UZSMUL doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
6. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. EDN: BQQYSD doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
7. Wayne AM, Voznesenskaya TG, Vorobyova OV, et al. *Autonomic disorders: Clinic, treatment, diagnosis*. Moscow: MIA; 2000. (In Russ.) EDN: QLWDYN
8. Alekseeva DYu, Tsurinova EA, Solntsev VN, Mamontov OV, Treshkur TV. The role of the mental stress-tests examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translyatsionnaya medicina*. 2016;3(2):6–16. EDN: XBHQPH doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16
9. Rimsky R, Rimskaya S. *Almanac of psychological tests*. Moscow: KSP; 1995. (In Russ.)
10. Leontyev DA, Rasskazova EI. *Vitality test*. Moscow: Smysl; 2006. (In Russ.)
11. Kirshev NV, Ryabchikov NV. *Personality psychology: tests, questionnaires, methods*. Moscow: Helikon; 1995. (In Russ.)
12. Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the russian version of the questionnaire "scale of perceived stress-10". *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2016;16(2):6–15. EDN: UALWVL doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
13. Sorokin MYu, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. A population study of mental health in russian medical workers: factors of distress associated with covid-19 pandemic. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):49–58. EDN: IPJVKS
14. Luson VA, Volov NA, Lebedeva AYu, et al. Anxiety and depression diagnostic methods in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;1:77–81. EDN: KZUYMX
15. Shcherbatykh YuV. Comparative assessment of methods for diagnosing anxiety. *Vestnik po pedagogike i psihologii Juzhnoj Sibiri*. 2021;2:85–104. EDN: THZFUA doi: 10.24412/2303-9744-2021-2-85-104
16. Zweiker D, Pogran E, Gargiulo L, et al. Neutrophile-Lymphocyte Ratio and Outcome in Takotsubo Syndrome. *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1154. doi: 10.3390/biology11081154

17. Topf A, Mirna M, Dienhart C, et al. Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(2):464. doi: 10.3390/biomedicines10020464
18. Shaikh N, Sardar M, Jacob A, et al. Possible predictive factors for recovery of left ventricular systolic function in Takotsubo cardiomyopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(2):100–105. doi: 10.5582/iridr.2018.01042
19. Carbonara R, Giardinelli F, Pepe M, et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo. *Heart Vessels*. 2018;33(3):291–298. doi: 10.1007/s00380-017-1062-8
20. Lima BB, Hammadah M, Kim JH, et al. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):988–996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252
21. Oliveri F, Goud HK, Mohammed L, et al. Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart. *Cureus*. 2020;12(9):e10400. doi: 10.7759/cureus.10400
22. Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med*. 2021;10(3):479. doi: 10.3390/jcm10030479
23. Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(23):3438–3443.
24. Boldueva SA, Evdokimov DS, Evdokimova LS, et al. New predictors of fatal outcome in patients with COVID-19 viral infection. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(9):79–84. EDN: QDJZFE doi: 10.17116/profmed20212409179
25. Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):1116–1122. doi: 10.1002/clc.22798
26. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(6):607–611. doi: 10.1111/pace.12864
27. El-Battrawy I, Cammann VL, Kato K, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e014059. doi: 10.1161/JAHA.119.014059
28. Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, et al. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):799–806. doi: 10.1530/EJE-08-0808
29. Aweimer A, El-Battrawy I, Akin I, et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study. *J Intern Med*. 2021;289(5):675–687. doi: 10.1111/joim.13189
30. Zoltowska DM, Agrawal Y, Patria S, et al. Association Between Hypothyroidism and Takotsubo Cardiomyopathy: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Database. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):222–225. doi: 10.2174/1574887113666180402144600
31. Baycan S, Erdogan D, Caliskan M, et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. *Clin Cardiol*. 2007;30(11):562–566. doi: 10.1002/clc.20132
32. Oflaz H, Kurt R, Sen F, et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrine*. 2007;32(3):264–270. doi: 10.1007/s12020-008-9037-2
33. Lu X, Li P, Teng C, et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3663–3689. doi: 10.1002/ehf2.13531
34. Kato K, Sakai Y, Ishibashi I, et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome. *Heart Vessels*. 2018;33(10):1214–1219. doi: 10.1007/s00380-018-1172-y
35. Palla AR, Dande AS, Petrini J, et al. Pretreatment with low-dose β -adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012;35(8):478–481. doi: 10.1002/clc.21983
36. Braschi A, Frasheri A, Lombardo RM, et al. Erythrocyte Indices in Patients With Takotsubo Syndrome. *Crit Pathw Cardiol*. 2023;22(1):31–39. doi: 10.1097/HPC.0000000000000311
37. Hinojos A, Vanhecke TE, Manning S. Observed Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters in Takotsubo Syndrome Patients with Mortality and Decreased Ejection Fraction During Initial Hospital Admission. *Spartan Med Res J*. 2018;3(2):6941. doi: 10.51894/001c.6941

ОБ АВТОРАХ

* **Евдокимов Дмитрий Сергеевич**, аспирант кафедры;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: 0000-0002-3107-1691;
eLibrary SPIN: 5260-0063;
e-mail: kasabian244@gmail.com

Феоктистова Валерия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-4161-3535;
eLibrary SPIN: 3714-9090;
e-mail: lerissima@yandex.ru

Болдуева Светлана Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая кафедрой;
ORCID: 0000-0002-1898-084X;
eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Dmitry S. Evdokimov**, graduate student;
address: 41 Kirochnaya Str., 191015, St. Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-3107-1691;
eLibrary SPIN: 5260-0063;
e-mail: kasabian244@gmail.com

Valeria S. Feoktistova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-4161-3535;
eLibrary SPIN: 3714-9090;
e-mail: lerissima@yandex.ru

Svetlana A. Boldueva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
department head;
ORCID: 0000-0002-1898-084X;
eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Реснянская Екатерина Денисовна, студент;
ORCID: 0000-0001-7889-3679;
eLibrary SPIN: 7271-3560;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Плавинский Святослав Леонидович, д-р мед. наук,
профессор кафедры;
ORCID: 0000-0001-9159-6177;
eLibrary SPIN: 5660-4661;
e-mail: s.plavinskij@gmail.com

Ekaterina D. Resnyanskaya, student;
ORCID: 0000-0001-7889-3679;
eLibrary SPIN: 7271-3560;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Svyatoslav L. Plavinsky, MD, Dr. Sci. (Med.), department professor;
ORCID: 0000-0001-9159-6177;
eLibrary SPIN: 5660-4661;
e-mail: s.plavinskij@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование

Е.Ю. Емельянчик¹, А.М. Моисеева^{1,3}, В.С. Емельянчик¹, О.В. Мариловцева^{1,2}, Р.В. Хомченков², В.А. Мосина^{1,2}, И.И. Черкашина^{1,4}, С.А. Устюгов^{1,2}, С.Ю. Никулина^{1,4}, А.В. Протопопов^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

² Красноярская краевая больница, Красноярск, Россия;

³ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия;

⁴ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), ранняя диагностика и лечение этого заболевания являются основой профилактики сосудистых катастроф. В отсутствие универсального скрининга вызывают интерес результаты более направленной диагностики — поиск нарушений липидного обмена у молодых родственников пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов.

Цель. Определить эффективность таргетного скрининга для выявления пациентов с СГХС, которое позволит обосновать его широкое применение в клинической практике.

Материалы и методы. На старте наблюдательного исследования были идентифицированы 584 пациента сосудистых центров Красноярской краевой больницы, Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона и липидного кабинета с ранними сердечно-сосудистыми событиями (все формы ишемической болезни сердца), включая реконструктивные сосудистые вмешательства до 55 лет у мужчин и до 60 лет — у женщин в случае родства 1-й степени и до 50 лет у родственников 2-й степени родства. Объект исследования — родственники этих пациентов в возрасте до 44 лет. Для диагностики СГХС у обследуемых старше 16 лет использовали шкалу, разработанную сетью голландских липидных клиник, у детей до 16 лет применяли критерии S. Vroome. Проведён анализ таргетного скрининга и липидных показателей у лиц с вероятной, возможной и определённой СГХС. Обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica v. 12.0 (США). Использовали методы параметрической (расчёт медианы, 25-го и 75-го квартиля) и непараметрической (статистическая значимость различий определена с помощью критериев Манна-Уитни и χ^2) статистики.

Результаты. Проведено обследование 70 детей и 104 взрослых в возрасте до 44 лет, у которых родственники 1-й и/или 2-й степени родства перенесли преждевременные сосудистые события. В общей группе обследуемых выявлены 42 (24,14%) пациента с СГХС (из них 18 обследованных — в возрасте до 17 лет). У 16 (9,1%) наблюдаемых документирована определённая СГХС, ещё у 16 (9,1%) человек — вероятная и у 9 (5,2%) — возможная. Гиперлипотеинемия (а) обнаружена у 37 (21,2% общей группы) обследованных, в том числе у 12 детей (17,1% педиатрической группы).

Заключение. Информированность населения о наследственном характере нарушений липидного обмена и атеросклеротических заболеваний не превышает 30%. Таргетный скрининг является наименее затратным и максимально эффективным инструментом для идентификации больных с СГХС и гиперлипотеинемией (а).

Ключевые слова: таргетный скрининг; семейная гиперхолестеринемия; сердечно-сосудистые заболевания; аполипопротеин В; инфаркт миокарда; липопротеин (а); липопротеин низкой плотности.

Как цитировать:

Емельянчик Е.Ю., Моисеева А.М., Емельянчик В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В., Мосина В.А., Черкашина И.И., Устюгов С.А., Никулина С.Ю., Протопопов А.В. Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 19–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study

Elena Yu. Emelyanchik¹, Anastasia M. Moiseeva^{1,3}, Vasilii S. Emelyanchik¹, Olga V. Marilovtseva^{1,2}, Roman V. Khomchenkov², Valentina A. Mosina^{1,2}, Irina I. Cherkashina^{1,4}, Sergey A. Ustyugov^{1,2}, Svetlana Yu. Nikulina^{1,4}, Alexey V. Protopopov^{1,2}

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

² Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia;

⁴ Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

BACKGROUND: Considering the high cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia (FH), early diagnosis and treatment are the basis for the prevention of vascular accidents. In the absence of universal screening, the results of more targeted diagnostics are of interest — the search for lipid metabolism disorders in young relatives of patients with atherosclerotic vascular diseases.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of targeted screening for identifying patients with FH, which will justify its widespread use in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: At the start of the observational study, 584 patients were identified from the vascular centers of the Krasnoyarsk Regional Hospital, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after. I.S. Berzon, who had lipid profile data and early cardiovascular events (all forms of coronary heart diseases), including reconstructive vascular interventions up to 55 years in men and up to 60 years in women in the case of first-degree relatives and up to 50 years in second-degree relatives. The study examined patients' relatives aged <44 years. To diagnose FH in participants aged >16 years, the scale developed by a network of Dutch lipid clinics was used; in participants aged <16 years, the S. Broome criteria were used. Targeted screening and lipid parameters in individuals with probable, possible, and definite FH were analyzed. Data processing was performed using Microsoft Excel and Statistica v. 12.0 (USA). Parametric (calculation of the median and 25th and 75th quartiles) and nonparametric (statistical significance of differences was determined using the Mann–Whitney and χ^2 tests) methods were used.

RESULTS: The study examined 70 children and 104 adults aged <44 years whose first- and/or second-degree relatives suffered premature vascular events. In the general group of participants, 42 (24.14%) patients had FH (of which 18 were <17 years old) and 37 (21.2%) had hyperlipoproteinemia (a). Definite FH was documented in 16 (9.1%) patients, probable in another 16, and possible in 9. Hyperlipoproteinemia (a) was found in 37 (21.2% of general group) patients, including 12 children (17.1% of pediatric group).

CONCLUSION: Not more than 30% of the population are aware of the hereditary nature of lipid metabolism disorders and atherosclerotic diseases. Targeted screening is the least expensive and most effective tool for identifying patients with FH and hyperlipoproteinemia (a).

Keywords: targeted screening; familial hypercholesterolemia; cardiovascular diseases; apolipoprotein B; myocardial infarction; lipoprotein(a); low-density lipoprotein.

To cite this article:

Emelyanchik EYu, Moiseeva AM, Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, Mosina VA, Cherkashina II, Ustyugov SA, Nikulina SYu, Protopopov AV. Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study. *CardioSomatics*. 2024;15(1):19–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>

Received: 26.11.2024

Accepted: 05.03.2024

Published online: 26.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — самое распространённое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и клинической картиной прогрессирующего атеросклероза. Эксперты Национального и Европейского общества по изучению атеросклероза (НОА/ESA) считают, что у людей с гетерозиготными формами СГХС к 25–40 годам риск острых сосудистых заболеваний в 6–17 раз превышает популяционный показатель [1, 2]. Именно поэтому ранняя диагностика и профилактика СГХС являются основой снижения уровня сердечно-сосудистой смертности. Важность превентивного подхода подчёркивают данные исследования ЭССЕ-РФ и кросс-секционного исследования частоты случаев гиперхолестеринемии, согласно которым распространённость гетерозиготной СГХС в среднем составляет 1:173 с интервалом 1:208–1:145 в разных регионах Российской Федерации [3, 4].

Выявление лиц с высоким риском развития атеросклеротических болезней сердца и сосудов начинается с ежегодной оценки содержания общего холестерина у лиц старше 18 лет в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп» [5]. Однако этот подход оставляет за пределами внимания детей до 18 лет, а также пациентов с гиперлипидемией (а) — гиперЛП(а). Серьёзную проблему представляет низкая приверженность людей до 50 лет к участию в диспансеризации [6]. Вследствие этого Российский регистр пациентов с СГХС включает лишь небольшую часть общего числа пациентов, а в педиатрической популяции диагноз установлен только у 1% больных [7].

Опыт ряда стран, достигших значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, показал, что ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возможна с применением универсального скрининга холестерина [8, 9]. Например, в Словении определение холестерина проводят дважды: у новорожденных и у 5-летних детей [10]. Этот вариант обследования — самый дорогостоящий, но он обеспечивает диагностику гомозиготных форм заболевания сразу после рождения, благодаря чему детям с наиболее агрессивным течением болезни может быть своевременно назначена гиполипидемическая терапия. Кроме того, при обнаружении гиперхолестеринемии у детей обследование взрослых членов семьи (обратный скрининг) позволяет также диагностировать СГХС и обеспечить первичную профилактику ССЗ [11–13].

Более направленным способом выявления лиц с СГХС служит каскадный скрининг. Он начинается от индексного пациента с доказанным заболеванием, включает всех членов семьи и обладает высоким прогностическим значением при низких затратах [14]. Таргетный скрининг рассматривают как часть каскадного — он позволяет обнаружить

больных с СГХС среди родственников 1–2-й степени родства тех людей, кто уже перенёс ранние сердечно-сосудистые события. То есть, индексные пациенты, как правило, находятся в специализированных кардиологических и неврологических стационарах [15].

Большинство исследований, определяющих глобальный вклад СГХС в развитие атеросклеротических ССЗ у работоспособного населения, посвящено больным с перенесёнными сосудистыми катастрофами. Так, по результатам каскадного скрининга в работе Н. Тада и соавт., в базе данных пациентов до 50 лет с инфарктом миокарда (ИМ) распространённость СГХС оказалась в 39 раз выше, чем в целом в популяции [16]. В работе под руководством М.В. Ежова у 41% пациентов до 60 лет показана ассоциация многососудистого поражения коронарных артерий с гиперЛП(а), и у 25% этих больных — с СГХС [17]. Развитие сети липидных центров в России обострило интерес к каскадному скринингу, особенно при возможности молекулярно-генетического обследования пациентов [18]. Однако пока не существует ответа на вопрос, какое именно число пациентов с СГХС может помочь выявить таргетный скрининг среди детей и молодых людей с отягощённой наследственностью по ССЗ.

Цель исследования — определить эффективность таргетного скрининга для обнаружения пациентов с СГХС и гиперЛП(а).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективно-проспективное (информация об индексных пациентах была получена из базы данных сосудистого центра Красноярской краевой клинической больницы) исследование. Поиск участников исследования проводили методом телефонного обзвона членов семьи индексных пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- родство 1-й степени с пациентами, переносившими ССЗ и события, включая реконструктивные сосудистые вмешательства, в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет — у женщин;
- родство 2-й степени с пациентами, переносившими ССЗ в возрасте до 50 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- вторичные дислипидемии у пациентов с хронической болезнью почек;
- нарушение функции щитовидной железы;
- дислипидемии у реципиентов костного мозга и других внутренних органов;

- дислипидемии пациентов, получавших химиотерапию и/или лучевую терапию.

Критерии исключения: в процессе исследования ни один из пациентов не был исключен.

Условия проведения и продолжительность исследования

Условия

Индексных пациентов, а также их молодых родственников старше 18 лет наблюдали в кардиодиспансере и липидном кабинете консультативной поликлиники Краевой клинической больницы, сосудистом центре Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона (Красноярск). Обследование участников в возрасте до 17 лет включительно проводили на базе консультативной поликлиники Красноярского краевого центра охраны материнства и детства.

Для диагностики СГХС у обследуемых старше 18 лет использовали шкалу DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [19], у детей до 18 лет применяли критерии S. Broome [20].

Всем обследуемым были разъяснены цель и методы обследования (проведение осмотра, оценка семейного анамнеза, взятие венозной крови для анализа).

Продолжительность

Набор участников проводили с марта 2022 по июль 2023 года.

Подбор участников в группы

Клиническое исследование, оценку семейного анамнеза и оценку расширенного липидного спектра проводили в 3 группах обследуемых с СГХС и с гиперЛП(а).

Целевые показатели исследования

- Критерии определённой, вероятной и возможной СГХС у взрослых участников исследования DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [19].
- Критерии СГХС S. Broome у детей до 18 лет [20].

Методы измерения целевых показателей

В базе липидного кабинета и сосудистого центра Краевой клинической больницы было обнаружено 583 пациента с преждевременными ССЗ и/или атеросклерозом коронарных, брахиоцефальных артерий. Приглашение на обследование приняли 174 участника из 111 семей, остальные отказались ввиду недостаточной осведомлённости о наследовании и рисках атеросклеротических ССЗ.

Вне зависимости от возраста обследование включало:

- клинический осмотр с оценкой кожного покрова, сухожилий и роговицы для выявления симптомов дислипидемий;
- анализ индивидуального и семейного анамнеза сердечно-сосудистых событий в 3 поколениях.

У всех наблюдаемых было выполнено взятие венозной крови для определения липидного спектра, расширенного

за счёт концентрации липопротеина (а) — ЛП(а). Концентрацию ЛП(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы «Roche Cobas 8000» с биохимическим модулем с702 (Roche Diagnostic, Швейцария; аналитическая чувствительность системы 0,83 мг/дл и 0,2 г/л, способ получения результата — количественный). ЛП(а) оценивали с учётом того, что высокий риск ССЗ ассоциирован с уровнем показателя >105 нмоль/л [17].

У 14 детей с подозрением на СГХС был проведён анализ кодирующей последовательности 60 генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, методом массового параллельного секвенирования. Исследование проводили в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва), в рамках научного исследования лаборатории селективного скрининга и лаборатории наследственных болезней обмена веществ под руководством к.м.н. Е.Ю. Захаровой. Это позволило подтвердить диагноз «определённой» СГХС у детей и их родителей.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Красноярской краевой больницы (протокол № 183/8 от 23.12.2021). У всех взрослых участников, у детей от 15 лет и старше, а также у законных представителей детей в возрасте до 15 лет было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Обработка данных выполнена посредством программ Microsoft Excel и Statistica v. 12.0 (США). Использовали методы параметрической (расчёт медианы, 25-го и 75-го квартилей) и непараметрической статистики (статистическая значимость различий определена с помощью критериев Манна–Уитни и χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Проведено обследование 70 детей в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — 10 лет) и 104 взрослых в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст — 32,5 года).

В зависимости от исходных данных липидограммы все участники исследования были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли наблюдаемые с повышением содержания общего холестерина (ОХС) у детей и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у взрослых, характерным для СГХС. 2-ю группу составили участники исследования с

уровнем ЛП (а) >75 нмоль/л, поскольку это значение показателя ассоциировано с очень высоким сердечно-сосудистым риском [21]. Остальные испытуемые были отнесены в 3-ю группу (условно — группу контроля).

Обследование проводили независимые коллективы врачей-педиатров и терапевтов, кроме того, критерии DLCN и S. Broome имеют существенные различия, поэтому авторы решили сравнить результаты в педиатрической группе и у взрослых обследуемых (рис. 1).

Основные результаты исследования

Анализ критериев СГХС в обеих группах показал, что среди лиц до 44 лет СГХС имеет место у 18 (25,7%) детей и 24 (23%) взрослых, гиперЛП(а) — у 12 (17,1%) обследуемых до 18 лет и 25 (24%) взрослых. Сравнение числа случаев между группами детей и молодых взрослых не продемонстрировало статистически значимых различий ($p=0,588$; $p=0,223$). Учитывая отличия критериев СГХС, мы представили данные для каждой возрастной группы.

Клинический осмотр детей и большинства взрослых обследуемых не показал периферических симптомов гиперхолестеринемии (табл. 1, 2), что характерно для гетерозиготных форм и подтверждается многими источниками литературы [4, 12, 16].

Исключение составили 3 взрослых пациента с СГХС, у которых были выявлены ксантомы в области ахилловых сухожилий с обеих сторон у 1 пациента, ксантелазма и липоидная дуга роговицы — у 2 других пациенток (по 1 симптому у каждой).

Оценка семейного анамнеза у детей 1-й группы позволила установить высокие значения холестерина, характерные для СГХС, как у родственников 1-й степени, так и у

членов семьи 2-й степени родства. Причём у 9 (50%) детей гиперхолестеринемия регистрировалась у матерей, что обеспечивает уже внутриутробное негативное влияние на сосудистую стенку, а также в 8 (44,4%) случаев — у отцов обследуемых детей. В этой группе отмечена высокая концентрация ССЗ в обоих поколениях. У членов семей 2-й степени родства (преимущественно бабушек и дедушек) выявлен максимальный % фатальных ССЗ по сравнению с анамнезом детей 2-й и 3-й группы ($p < 0,001$).

У детей с гиперЛП(а) 1/2 родственников 1-й степени родства перенесли вмешательства на коронарных артериях, в том числе аортокоронарное шунтирование; в 2-х семьях выявлены пациенты с патологией аортального клапана и последующей пластикой клапана. У 4 (33,3%) детей с гиперЛП(а) уровень ОХС был повышен до диагностического значения СГХС, отражая комбинированную дислипидемию.

У 14 детей (33,3% общей группы наблюдаемых с СГХС) был проведён анализ кодирующей последовательности 60 генов, ассоциированных с развитием дислипидемий, методом массового параллельного секвенирования. Установленные патогенные варианты нуклеотидной последовательности описаны в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), в гене аполипопротеина В (*APOB*) у пациентов с аутосомно-кодминантно наследуемой гиперхолестеринемией; у 2 (2,8%) пациентов (сисбсов) обнаружены комбинация патогенной последовательности в гене *LDLR* и вариант с неясным клиническим значением в гене обратного транспорта холестерина (*ABCG1*), который ассоциирован с ранним развитием ишемической болезни сердца.

Полученные результаты позволили подтвердить «определённую» СГХС у 12 (17,1%) детей и 10 (9,6%) взрослых

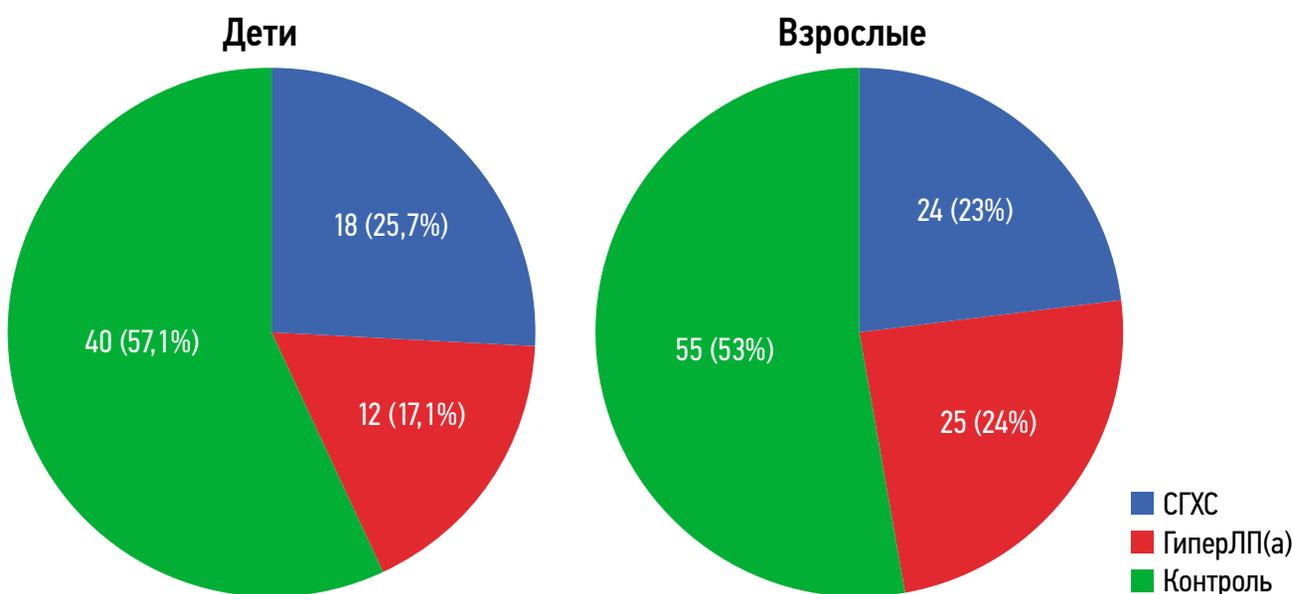


Рис. 1. Число пациентов с нарушениями липидного обмена среди лиц с отягощённым анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, абс. (%).

Примечание. СГХС — семейная гиперхолестеринемия, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а).

Fig. 1. Number of patients with lipid metabolism disorders among people with a history of CVD, abs. (%).

Note. СГХС — familial hypercholesterolemia, гиперЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a).

Таблица 1. Критерии семейной гиперхолестеринемии у обследуемых детей, абс. (%)
Table 1. Criteria for FH in the examined children, abs. (%)

Критерии семейной гиперхолестеринемии	До 18 лет (n=70)		
	СГХС (n=18)	ЛП(а) (n=12)	К (n=40)
<i>Клинические симптомы</i>			
ОХС >6,7 или ЛНП >4,0 ммоль/л, до 16 лет	17 (94,4)	4 (30)	–
ОХС >7,5 или ЛНП >4,9 ммоль/л, >16 лет	1 (5,6)	–	–
<i>Семейный анамнез</i>			
<i>1-я степень родства</i>			
ОХС >6,7 / ЛНП >4,0 ммоль/л, до 16 лет	4 (22,2)	–	–
ОХС >7,5 / ЛНП >4,9 ммоль/л, >16 лет	1 (5,9)	–	–
ССЗ до 60 лет	11 (61,1)	7 (58,3)	17 (42,5)
Стентирование коронарных артерий	4 (22,2)	6 (50,0)	11 (27,5)
Пластика аортального клапана	–	2 (16,7)	2 (5)
Аортокоронарное шунтирование	1 (5,9)	3 (25)	3 (7,5)
Фатальные сердечно-сосудистые события	1 (5,6)	–	2 (5)
<i>2-я степень родства</i>			
ССЗ до 50 лет	7 (38,9)	4 (30)	17 (42,5)
Стентирование коронарных артерий	1 (5,6)	2 (16,7)	12 (30)
Пластика аортального клапана	1 (5,6)	1 (8,3)	1 (2,5)
Аортокоронарное шунтирование	1 (5,6)	1 (8,3)	2 (5)
Фатальные сердечно-сосудистые события	7 (38,9)	1 (8,3)	–

Примечание. ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеин низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а), К — контроль (обследуемые с отягощённым анамнезом и нормальными параметрами липидного обмена), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Note. ОХС — total cholesterol, ЛНП — low-density lipoprotein, СГХС — familial hypercholesterolemia, ЛП(а) — hyperlipoproteinemia (a), К — control (subjects with a complicated history and normal parameters of lipid metabolism), ССЗ — cardiovascular diseases.

участников исследования — родителей пациентов педиатрической группы.

Анализ критериев DLCN позволил установить, что 8 (33,3%) взрослых участников с СГХС перенесли острый ИМ (ОИМ) в возрасте до 40 лет (табл. 2). У пациентов с гиперЛП(а) ранняя ишемическая болезнь сердца и атеросклеротические заболевания задокументированы у 2 (8%) наблюдаемых. В контрольной группе 4 (7,3%) участников также перенесли ранний ИМ, но не набрали достаточное число баллов по шкале DLCN.

Большинство пациентов с СГХС имели исходный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 4,0–6,4 ммоль/л, у 6 (25%) и 2 (8,6%) наблюдаемых соответственно отмечены высокие и очень высокие показатели липидов. У 5 взрослых, наблюдаемых с СГХС (20%), отмечено значительное повышение содержания ЛП(а) — >100 ммоль/л — которое связано с ранним развитием, более тяжёлым течением и высокой вероятностью неблагоприятного исхода ИМ [21]. В контрольной группе повышение уровня общего холестерина встречалось у 47 (85,5%) обследуемых, но содержание липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови не достигало 4,0 ммоль/л. На момент госпитализации по поводу острого ИМ холестерин находился в пределах референсных значений.

У 22 (91,6%) взрослых пациентов с СГХС, 23 (92%) обследуемых с гиперЛП(а) и 40 (72,2%) участников контрольной группы был подтверждён семейный анамнез ранних атеросклеротических болезней у родственников 1-й степени родства. У остальных наблюдаемых — 2 (8,4%) пациентов с СГХС, 2 (8%) человек с гиперЛП(а) и 15 (27,8%) лиц контрольной группы — причины ранней смерти близких родственников не были установлены достоверно, но обстоятельства преждевременной смерти родственников не позволяли исключить заболевание сердца, либо сведения о родителе отсутствовали (в том числе ввиду усыновления).

В 4 семьях наследственный паттерн СГХС с преждевременными сердечно-сосудистыми катастрофами прослеживался в 3 поколениях. У младшего представителя одной из этих семей (взрослый пациент 1-й группы) диагноз определённой СГХС был подтверждён методом массового селективного секвенирования. Установлен патогенный вариант однонуклеотидной последовательности в гене пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*). Мутации в гене *PCSK9* являются относительной редкостью, встречаются не более, чем у 1% больных СГХС, связаны с повышенной активностью фермента, способствующего деградации рецепторов к липопротеинам

Таблица 2. Характеристика обследуемых по шкале DLCN, абс. (%)
Table 2. Characteristics of the subjects according to the DLCN scale, abs. (%)

Показатель	Возраст 18–44 года (n=104)		
	СГХС (n=24)	ГиперЛП(а) (n=25)	К (n=55)
Индивидуальный анамнез			
У пациента ранняя (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ИБС	8 (33,3%)	1 (4%)	4 (7,3%)
У пациента раннее (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза	3 (12,5%)	1 (4%)	0
Сухожильные ксантомы	1 (4,2%)	0	0
Ксантелазмы	2 (8,3%)	0	0
Липоидная дуга роговицы	1 (4,2%)	0	0
ХС ЛНП >8,5 ммоль/л	2 (8,4%)	–	–
ХС ЛНП 6,5–8,4 ммоль/л	6 (25%)	5 (20%)	–
ХС ЛНП 5,0–6,4 ммоль/л	9 (37,5%)	–	–
ХС ЛНП 4,0–4,9 ммоль/л	7 (29,2%)	–	–
ХС ЛНП <4 ммоль/л	–	–	47 (85,5%)
Семейный анамнез			
Родственник 1-й степени родства с ранним (у мужчин <55, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза	22 (91,6%)	23 (92%)	40 (72,7%)
Родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП >95-го перцентиля	8 (33,3%)	5 (20%)	28 (50,9%)
Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий, ксантелазмами и/или липоидной дугой роговицы	1 (4,2%)	0	1 (1,8%)
Дети младше 18 лет с ХС ЛНП >95-го перцентиля	5 (20,8%)	2 (8%)	0

Примечание. СГХС — семейная гиперхолестеринемия, К — контроль, ИБС — ишемическая болезнь сердца, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия (а), ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.
Note. СГХС — familial hypercholesterolemia, К — control, ИБС — coronary heart disease, гиперЛП(а) — hyperlipoproteinemia (а), ХС ЛНП — low-density lipoprotein cholesterol, ССЗ — cardiovascular diseases.

низкой плотности, и с ранним развитием дислипидемии, резистентной к лечению статинами [12].

Важной клинической характеристикой пациентов служат собственно концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (рис. 2).

Сравнительный анализ средних значений общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности показал, что в группе пациентов с СГХС статистической разницы между показателями детей и взрослых наблюдаемых не было ($p=0,431$; $p=0,878$). Промежуточное положение занимали средние значения липидных параметров в группе наблюдаемых с гиперЛП(а), причём, если у детей значения общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности не вышли за пределы референсных, то у взрослых они превысили значения контрольной группы ($p=0,014$; $p=0,001$).

Медиана ЛП(а) у пациентов с гиперЛП(а) колебалась в пределах 140,8 нмоль/л (106,65; 182,58) у взрослых и 183,2 нмоль/л (100,8; 256,6) — у детей, достигая величины запредельного риска, то есть превышая 97,5% у 2 взрослых и 6 детей [22]. Суммируя клиничко-анамнестические данные, определённая СГХС была выявлена у 12 (66,7%) и вероятная — у 6 (33,3%) наблюдаемых педиатрической группы.

Среди взрослых участников исследования у 10 (41,6%) пациентов документирована определённая, в 7 (29,2%) случаях — вероятная и у остальных 7 (29,2%) — возможная СГХС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

С целью определения результативности таргетного скрининга проведено обследование 174 родственников лиц, перенёвших ранние сердечно-сосудистые события. Возраст обследованных пациентов составил от 3 до 44 лет, были раздельно проанализированы группы с СГХС и с гиперЛП(а). СГХС диагностирована у 42 (24,1%) обследуемых и подтверждена молекулярно-генетическим методом у 14 детей и 2 взрослых (38% общей группы). В отличие от пациентов с СГХС, негативная динамика уровня атерогенных липидов с возрастом выявлена в группе с гиперЛП(а).

Обсуждение основного результата исследования

Каскадный/таргетный скрининг может иметь 2 направления — от родителя с анамнезом ранних ССЗ к детям

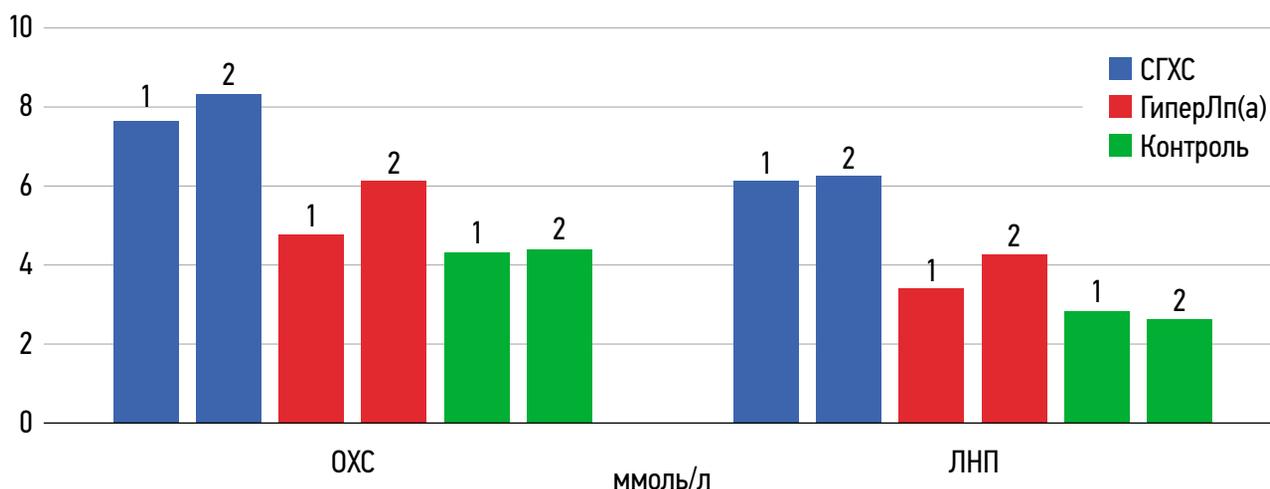


Рис. 2. Показатели общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у детей и молодых людей с отягощённым семейным анамнезом по раннему инфаркту миокарда.

Примечание. 1 — показатель у детей (Ме), 2 — показатель у взрослых (Ме). СГХС — семейная гиперхолестеринемия, гиперЛп(а) — гиперлипопротеинемия (а), ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеин низкой плотности.

Fig. 2. Indicators of total cholesterol and LDL in children and young people with a family history of early MI.

Note. 1 — indicator in children (Me), 2 — indicator in adults (Me), СГХС — familial hypercholesterolemia, гиперЛп(а) — hyperlipoproteinemia (a), ОХС — total cholesterol, ЛНП — low-density lipoprotein.

или от ребёнка к старшим поколениям в случае выявления СГХС у детей с помощью универсального скрининга.

Метаанализ 10 исследований эффективности каскадного скрининга, проведённых на разных континентах [23], показал, что число родственников с выявленной СГХС при условии подтверждённого заболевания у индексного пациента колеблется от 30 до 60,5%. Число установленных больных СГХС в каскадном скрининге значительно увеличивается при молекулярно-генетическом подтверждении заболевания (диагностика исключительно по биохимическим показателям пропускает до 20% новых случаев) [18].

Мы получили данные, схожие с результатами работы по выявлению семейных дислипидемий в других странах. Если в нашем исследовании отклик на приглашение к обследованию приняли 33,3% опрошенных, то в работе С. Лее и соавт. показан ещё меньший отклик на письменные приглашения родственников пациентов на обследование, отмечено повышение вероятности участия при личном общении с персоналом. Мы также столкнулись с проблемой низкой информированности населения о наследственном характере болезни и рисках для необследованных членов семьи. По данным обзора, максимальное выявление пациентов было получено в тех исследованиях, где взятие биологического материала проводилось на дому, и к обследованию привлекали родственников 2-й, 3-й и 4-й степени родства [22].

В нашем исследовании число установленных больных с СГХС составило 24,1% общего числа обследованных, что, вероятно, связано с низким участием родственников даже 1-й степени родства по причинам уклонения от участия или отдалённого проживания. Очевидным преимуществом

работы стала оценка содержания ЛП(а), которая позволила выявить 20,7% наблюдаемых с потенциально высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Вновь обнаруженные пациенты были внесены в группу диспансерного наблюдения кардиодиспансера Красноярской краевой больницы по поводу «Семейной гиперхолестеринемии, чистой» (E78.0). В Международной классификации болезней 11-го пересмотра предусмотрен диагноз «Гиперлипопротеинемия (а)»¹. Учитывая клиническое значение этой дислипидемии, пациенты также включены в группу диспансерного наблюдения. Всем взрослым больным с определённой, вероятной и возможной СГХС, а также детям с определённой СГХС назначена гиполипидемическая терапия.

Ограничения исследования

В данной работе не проводился предварительный расчёт размера выборки. Критерии DLCN в диагностике СГХС, которые использовали в технологии каскадного/таргетного скрининга, отсекают пациентов с концентрацией липопротеинов низкой плотности <4,9 ммоль/л у лиц старше 16 лет и <4 ммоль/л — у детей. Среди этих людей могут оказаться пациенты с патогенными вариантами однонуклеотидных последовательностей, характерных для СГХС. Молекулярно-генетическое исследование может повысить эффективность каскадного/таргетного скрининга, но пока остаётся труднодоступным методом диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт проведения таргетного скрининга показал, что его эффективность значительно превышает ожидаемый

¹ Данная классификация находится на этапе доработки.

результат универсального скрининга, составляя 24,1% в смешанной группе детей и взрослых против 0,4–0,6% в случае обследования одинакового числа людей.

Определённая СГХС выявлена у 9,2% наблюдаемых общей группы с помощью результатов молекулярно-генетического исследования: вероятная СГХС установлена у 10,9%, возможная — у 5,2% обследованных. У 20,1% участников определена гиперЛП(а). Исследование показало, что результат практической работы во многом зависит от

осведомлённости медицинских работников и населения о связи атеросклеротических ССЗ и наследственных дислипидемий, активного вовлечения родственников пациентов с СГХС и более широкого применения молекулярно-генетических методов подтверждения диагноза. При комбинированном использовании универсального скрининга гиперхолестеринемии в детской популяции в сочетании с каскадным / таргетным вариантом возможно максимальное выявление групп высокого сердечно-сосудистого риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Ю. Емельянчик — обсуждение научной гипотезы исследования, написание текста и редактирование статьи; А.М. Моисеева — сбор и анализ источников литературы, обработка и описание полученных результатов; В.С. Емельянчик — сбор и анализ источников литературы, обработка полученных результатов; О.В. Мариловцева — интерпретация клинических и лабораторных данных, написание текста рукописи; Р.В. Хомченков — интерпретация клинических и лабораторных данных; В.А. Мосина — обзор данных литературы, сбор и анализ литературных источников; И.И. Черкашина — обсуждение научной гипотезы исследования, анализ полученных данных; С.А. Устюгов — обсуждение научной гипотезы исследования, анализ полученных данных; С.Ю. Никулина — анализ результатов исследования, редактирование текста статьи; А.В. Протопопов — определение цели, поиск ресурсов для выполнения исследования, руководство на всех этапах работы.

Выражение признательности. Авторы выражают глубокую благодарность заведующей лабораторией селективного скрининга и лабораторией наследственных болезней обмена, к.м.н., Е.Ю. Захаровой за помощь в молекулярно-генетическом обследовании детей с подозрением на семейную гиперхолестеринемии.

Источник финансирования. Исследование получило поддержку Российского научного фонда (заявка № 22-25-20124) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение № 39 от 29.03.2022).

Конфликт интересов. Е.Ю. Емельянчик читала доклад «Современная и эффективная тактика ведения пациента с лёгочной артериальной гипертензией, опыт Красноярского края» на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (спонсорство компании «Janssen Russia»), 09.12.2022; С.А. Устюгов читал доклады «Атеросклероз — место инновационных решений в реальной клинической практике» на Межрегиональной научно-практической конференции «Региональный сосудистый центр. Проблемы и перспективы» (спонсорство «Санофи»), 24.11.2023 и «Современные подходы к интенсификации липидснижающей терапии», а также «Роль ИНПЛТ-2 в составе базовой терапии пациентов с ХСНнФВ. Новая жизнеспасаящая магистраль в лечении пациентов с ХСНнФВ» на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации помощи пациентам с ХСН. Возможности, риски, региональные возможности. Кардиодиспансер — первый шаг начало большого пути» (спонсорство «Санофи»), 22.04.2023; О.В. Мариловцева читала доклад «Эра интенсификации: место комбинированной терапии в современных клинических рекомендациях» на Межрегиональной научно-практической конференции «Региональный сосудистый центр. Проблемы и перспективы» (спонсорство компании «Санофи»), 24.11.2023. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. E.Yu. Emelyanchik — discussion of the scientific hypothesis of the study, writing and editing the article; A.M. Moiseeva — collecting literary sources, data processing and interpretation; V.S. Emelyanchik — collection and analysis of literature sources, data analysis; O.V. Marilovtseva — interpretation of clinical and laboratory data, article writing; R.V. Khomchenkov — interpretation of clinical and laboratory data; V.A. Mosina — literature review, collection and analysis of literary sources; I.I. Cherkashina — discussion of the scientific hypothesis of the study, data analysis; S.A. Ustyugov — discussion of the scientific hypothesis of the study, data analysis; S.Yu. Nikulina — discuss of scientific hypothesis of the study, analyzing of results, editing of the article; A.V. Protopopov — defining the goal, finding resources to carry out the research, guidance at all stages of the work.

Acknowledgments. The authors express deep gratitude to the head of the selective screening laboratory and the laboratory of hereditary metabolic diseases, MD, Cand Sci. (Med.), E.Yu. Zakharova for her assistance in molecular genetic examination of children with suspected familial hypercholesterolemia.

Funding source. The research received support from the Russian Science Foundation (application No. 22-25-20124) and the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Scientific-Technical Activities (agreement No. 39 dated March 29, 2022).

Competing interests. E.Yu. Emelyanchik read the report “Modern and effective tactics for managing a patient with pulmonary arterial hypertension, the experience of the Krasnoyarsk region” at the XII All-Russian Congress “Pediatric Cardiology 2022” (sponsored by Janssen Russia), December 09, 2022; S.A. Ustyugov read the reports “Atherosclerosis — the place of innovative solutions in real clinical practice” at the Interregional Scientific and Practical Conference “Regional Vascular Center. Problems and Prospects” (sponsored by Sanofi), November 24, 2023 and “Modern approaches to intensifying lipid-lowering therapy” and “The role of NGLT-2 as part of the basic therapy of patients with CHF_{rEF}. A new life-saving route in the treatment of patients with CHF_{rEF}” at the Interregional Scientific and Practical Conference “Current issues in organizing care for patients with CHF. Opportunities, risks, regional opportunities. Cardiac dispensary is the first step, the beginning of a long journey” (sponsored by Sanofi), April 22, 2023; O.V. Marilovtseva read the report “The Era of Intensification: the Place of Combination Therapy in Modern Clinical Guidelines” at the Interregional Scientific and Practical Conference “Regional Vascular Center. Problems and prospects” (sponsored by Sanofi), November 24, 2023. The remaining authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. С. 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Mundal L.J., Iglund J., Veierød M.B., et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia // *Heart*. 2018. Vol. 104. P. 1600–1607. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 143–152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 1. С. 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17
- Приказ Минздрава России № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>. Дата обращения: 16.03.2024.
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. Т. 1, № 38. С. 7–42.
- Леонтьева И.В. Современная стратегия диагностики и лечения семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40
- Matsunaga K., Mizobuchi A., Ying Fu Y.H., et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan // *J Atheroscler Thromb*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 839–849. doi: 10.5551/jat.62780
- Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe // *Arch Dis Child*. 2012. Vol. 97. P. 272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081
- Mainieri F., Tagi V.M., Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescent // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 5. P. 1043. doi: 10.3390/biomedicines10051043
- Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 4. С. 118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
- Садыкова Д.И., Салахова К.Р., Галимова Л.Ф., и др. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Современное состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2023. Т. 22, № 3. С. 231–240. doi: 10.15690/vsp.v22i3.2576
- Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences // *Atheroscler Suppl*. 2017. N 30. P. 77–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019
- Hauguel-Moreau M., Aidan V., Hergault H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome // *Arch Cardiovasc Dis*. 2022. Vol. 115, N 2. P. 87–95. doi: 10.1016/j.acvd.2021.11.005
- Tada H., Okada H., Nomura A., et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events // *J Clin Lipidol*. 2021. Vol. 15, N 2. P. 358–365. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.012
- Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлиппротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 6. С. 5041. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5041
- Шахтштейндер Е.В., Иванощук Д.Е., Макаренкова К.В., и др. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай // Российский кардиологический журнал. 2017. № 6. С. 178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 45. P. 3478a–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehs273. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41. N 47. P. 4517.
- Risk Of Fatal Coronary Heart Disease In Familial Hypercholesterolaemia. Simon Broome Register Group // *BMJ*. 1991. Vol. 303, N 6807. P. 893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893
- Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., и др. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 3. С. 232–243. EDN: WXTEGP
- Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM // *Clin Chem Lab Med*. 2020. Vol. 58, N 4. P. 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
- Lee C., Rivera-Valerio M., Bangash H., et al. New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia. A Systematic Review of the Literature // *Circ Genom Precis Med*. 2019. Vol. 12, N 11. P. 002723. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002723

REFERENCES

- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Mundal LJ, Iglund J, Veierød MB, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2018;104(19):1600–1607. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706
- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of russian federation (esse-rf) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5): 143–152. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance,

Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17

5. Order of the Ministry of Health of Russia No. 404n of 27 April 2021. "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population". Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>. Accessed: 16.03.2024. (In Russ).

6. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42.

7. Leontyeva IV. Modern strategy of diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2020;65(4):27–40. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-27-40

8. Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu YH, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):839–849. doi: 10.5551/jat.62780

9. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081

10. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. doi: 10.3390/biomedicines10051043

11. Leontyeva IV. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021;66(4):118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128

12. Sadykova DI, Salakhova KR, Galimova LF, et al. Familial Hypercholesterolemia in Children. The Current State of the Problem. *Current Pediatrics*. 2023;22(3):231–240. doi: 10.15690/vsp.v22i3.2576

13. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30(3):77–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.019

14. Hauguel-Moreau M, Aidan V, Hergault H, et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in patients presenting with premature acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022;115(2):87–95. doi: 10.1016/j.acvd.2021.11.005

15. Tada H, Okada H, Nomura A, et al. Prognostic impact of cascade screening for familial hypercholesterolemia on cardiovascular events. *J Clin Lipidol*. 2021;15(2):358–365. doi: 10.1016/j.jacl.2020.12.012

16. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanas'eva OI, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5041. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5041

17. Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Makarenkova KV, et al. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179

18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478a–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(47):4517.

19. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. doi: 10.1136/bmj.303.6807.893

20. Zueva IB, Baratashvili GG, Krivososov DS. The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(3):232–243. EDN: WXTEGP

21. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253

22. Lee C, Rivera-Valerio M, Bangash H, et al. New Case Detection by Cascade Testing in Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(11):e002723. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002723

ОБ АВТОРАХ

* **Емельянич Елена Юрьевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 660077, Красноярск, ул. Весны, д. 5;
ORCID: 0000-0001-5013-2480;
eLibrary SPIN: 1248-8082;
e-mail: lenacor@mail.ru

Моисеева Анастасия Марковна, аспирант;
ORCID: 0009-0005-4002-6322;
e-mail: anastasiyamarkovnamoiseeva.97@mail.ru

Емельянич Василий Сергеевич, ординатор;
ORCID: 0000-0002-6447-0146;
e-mail: vasogrow495@gmail.com

Мариловцева Ольга Валерьевна, врач-кардиолог;
ORCID: 0000-0002-1323-2367;
eLibrary SPIN: 2946-5098;
e-mail: olguha83@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Elena Yu. Emelyanchik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 5 Vesny Str., 660077, Krasnoyarsk, Russia;
ORCID: 0000-0001-5013-2480;
eLibrary SPIN: 1248-8082;
e-mail: lenacor@mail.ru

Anastasia M. Moiseeva, MD, graduate student;
ORCID: 0009-0005-4002-6322;
e-mail: anastasiyamarkovnamoiseeva.97@mail.ru

Vasilii S. Emelyanchik, resident;
ORCID: 0000-0002-6447-0146c
e-mail: vasogrow495@gmail.com

Olga V. Marilovtseva, MD, cardiologist;
ORCID: 0000-0002-1323-2367;
eLibrary SPIN: 2946-5098;
e-mail: olguha83@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Хомченков Роман Васильевич, врач-кардиолог;

ORCID: 0009-0000-5558-1912;

e-mail: homenko-007@mail.ru

Мосина Валентина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-7298-8965;

eLibrary SPIN: 9909-6885;

e-mail: vamosina@mail.ru

Черкашина Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3825-3946;

eLibrary SPIN: 9715-1475;

e-mail: cherkashina@list.ru

Устюгов Сергей Александрович, канд. мед. наук,

врач-кардиолог;

ORCID: 0000-0003-3105-1946;

eLibrary SPIN: 9045-7075;

e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

Никулина Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6968-7627;

eLibrary SPIN: 1789-3359;

e-mail: nicoulina@mail.ru

Протопопов Алексей Владимирович, д-р мед. наук,

профессор;

ORCID: 0000-0001-5387-6944;

eLibrary SPIN: 8442-9958;

e-mail: rector@krasgmu.ru

AUTHORS INFO

Roman V. Khomchenkov, MD, cardiologist;

ORCID: 0009-0000-5558-1912;

e-mail: homenko-007@mail.ru

Valentina A. Mosina, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;

ORCID: 0000-0002-7298-8965;

eLibrary SPIN: 9909-6885;

e-mail: vamosina@mail.ru

Irina I. Cherkashina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3825-3946;

eLibrary SPIN: 9715-1475;

e-mail: cherkashina@list.ru

Sergey A. Ustyugov, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiologist;

ORCID: 0000-0003-3105-1946;

eLibrary SPIN: 9045-7075;

e-mail: ustyugoff-s@yandex.ru

Svetlana Yu. Nikulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-6968-7627;

eLibrary SPIN: 1789-3359;

e-mail: nicoulina@mail.ru

Alexey V. Protopopov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0001-5387-6944;

eLibrary SPIN: 8442-9958;

e-mail: rector@krasgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование

О.М. Омаров¹, Г.Г. Арабидзе², З.С. Шогенов^{1,2}, Е.А. Петрик¹¹ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва, Россия;² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Актуальность исследования заключается в разработке новых подходов к ведению пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) на фоне применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2), в частности дапаглифлозина, и выяснении его роли при раннем начале терапии.

Цель. Установить предикторы неблагоприятного течения ОДСН у больных с низкой фракцией левого желудочка (ФВ ЛЖ) и определить роль раннего (в течение первых 24 ч) начала терапии иНГЛТ-2 в динамике неблагоприятных исходов.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое включили 140 пациентов, госпитализированных с ОДСН в период с 01.01.2023 по 01.09.2023. Больных рандомизировали на 2 группы: в группе 1 ($n=70$) была начата терапия иНГЛТ-2 в течение 24 ч с момента поступления, в группе 2 ($n=70$) проводилась стандартная терапия. Выполнен анализ госпитальных результатов. Конечная точка исследования — сохранение застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения с высоким функциональным классом (III–IV) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) — неблагоприятное течение ОДСН.

Результаты. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. В обеих группах до 47% человек не получали оптимальную медикаментозную терапию (без учёта иНГЛТ-2) хронической сердечной недостаточности, различий по этому показателю по группам не обнаружено ($p=0,081$). Терапия иНГЛТ-2 на период госпитализации не продемонстрировала статистически значимого влияния на вероятность неблагоприятного течения ОДСН (отношение шансов, ОШ=0,88, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,43–1,78; $p=0,719$). Многофакторный анализ показал увеличение вероятности наступления этого исхода при повышении концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) на каждые 1000 пг/мл (ОШ=1,72, 95% ДИ 1,37–2,17; $p<0,001$), мочевины — на 1 ммоль/л (ОШ=1,54, 95% ДИ 1,21–1,97; $p=0,001$) и при лёгочной гипертензии (ОШ=7,08, 95% ДИ 2,15–23,34; $p=0,001$). Снижение вероятности наступления этого исхода возможно при увеличении ФВ ЛЖ на 1% (ОШ=0,91, 95% ДИ 0,84–0,99; $p=0,031$). Чувствительность и специфичность модели неблагоприятного исхода ОДСН составили 91,3 и 85,1% соответственно.

Заключение. К ведущим предикторам неблагоприятного течения ОДСН можно отнести повышение содержания NT-proBNP и мочевины крови, лёгочную гипертензию, а также снижение ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: дапаглифлозин; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа; острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; фракция выброса.

Как цитировать:

Омаров О.М., Арабидзе Г.Г., Шогенов З.С., Петрик Е.А. Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

In-hospital results of therapy with the NGLT-2 inhibitor dapagliflozin in patients with acute decompensation of heart failure: prospective randomized study

Omar M. Omarov¹, Grigorii G. Arabidze², Zaur S. Shogenov^{1,2}, Elena A. Petrik¹

¹ Veresayev City Hospital, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: This study focuses on the development of new approaches to the management of patients with acute decompensation of heart failure (ADHF) using sodium-glucose cotransporter type 2 (iGLT-2) inhibitors, particularly dapagliflozin, and its role in early treatment initiation.

AIM: Our aim was to determine the predictors of severe ADHF outcomes in patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) and the role of early initiation of iGLT-2 therapy (within the first 24 h).

MATERIALS AND METHODS: This prospective randomized study included a total of 140 patients hospitalized with ADHF between January 1 to September 1, 2023. The patients were randomized into two groups: in group 1, iGLT-2 therapy was started within 24 h from the moment of admission ($n=70$), and in group 2, standard therapy was implemented ($n=70$). Hospital data were analyzed. The endpoint was the persistence of congestion in one or both circulatory circuits with New York Heart Association Functional Classes III–IV, indicating severe ADHF.

RESULTS: The initial demographic and clinical characteristics of both groups were comparable. In both groups <47% patients did not receive optimal drug therapy (excluding iGLT-2) for chronic heart failure, and no differences were found in this indicator ($p=0.081$). iGLT-2 therapy did not demonstrate a significant effect on the likelihood of an adverse ADHF outcome (odds ratio [OR]=0.88; 95% confidence interval [CI] 0.43–1.78, $p=0.719$). Multivariate analysis showed an increase in the probability of this outcome for every 1000 pg/mL increase in N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone (NT-proBNP) (OR=1.72, 95% CI 1.37–2.17; $p<0.001$), blood urea per 1 mmol/L (OR=1.54, 95% CI 1.21–1.97; $p=0.001$), pulmonary hypertension (OR=7.08, 95% CI 2.15–23.34; $p=0.001$), and a decrease in the probability of outcome with a 1% increase in LVEF (OR=0.91, 95% CI 0.84–0.99; $p=0.031$). The sensitivity and specificity of the adverse outcome model were 91.3 and 85.1%, respectively.

CONCLUSION: The leading predictors of an unfavorable ADHF outcome include increased levels of NT-proBNP and blood urea, pulmonary hypertension, and decreased LVEF.

Keywords: dapagliflozin; type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors; acute decompensation of chronic heart failure; ejection fraction.

To cite this article:

Omarov OM, Arabidze GG, Shogenov ZS, Petrik EA. In-hospital results of therapy with the NGLT-2 inhibitor dapagliflozin in patients with acute decompensation of heart failure: prospective randomized study. *CardioSomatics*. 2024;15(1):31–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

Received: 08.11.2023

Accepted: 22.12.2023

Published online: 21.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является вариантом острой сердечной недостаточности с соответствующей клинической картиной у пациентов, уже имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Прогноз у больных ОДСН хуже, чем в альтернативном случае — при впервые диагностированной острой сердечной недостаточности. Годичная летальность достигает 25–30%, а частота летального исхода и/или повторных госпитализаций в течение первого года — 45% [2].

Ключевой задачей лечения больных с ОДСН является разрешение застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения. Препаратами выбора для этой задачи служат петлевые диуретики. У части больных к моменту выписки сохраняются застойные явления, что является грозным предиктором худшего прогноза [3]. Использование комбинированных схем диуретической терапии в части случаев позволяет преодолеть рефрактерность к петлевым диуретикам и рекомендовано экспертами Европейского общества кардиологов [4].

Группу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) при ОДСН рассматривают как препараты резерва в составе комбинированной диуретической терапии [4]. Присутствие препарата в схеме лечения объясняется его механизмом действия: блокирование реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах ведёт к глюкозурии и увеличению диуреза соответственно. Показано, что терапия иНГЛТ-2 приводит к быстрому и эффективному снижению пред- и постнагрузки сердца, а также, возможно, к клинически значимому благоприятному изменению метаболизма и электролитного обмена в кардиомиоцитах, стабилизации структуры и функции миокарда и повышению эффективности его работы [5]. Внедрение лекарственного средства в клиническую практику при лечении больных с ОДСН требует проведения клинических исследований.

Цель исследования — оценить эффективность раннего (в течение первых 24 ч) начала терапии дапаглифлозином.

Задачи исследования:

- установить связь раннего начала терапии дапаглифлозином с исходом ОДСН в течение госпитального периода наблюдения;
- определить предикторы неблагоприятного течения ОДСН;
- построить прогностическую модель вероятности определённого исхода ОДСН в течение госпитального периода наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование, где группы пациентов формируются в начале исследования с оценкой исходов при дальнейшем наблюдении.

Процедура рандомизации

Часть пациентов, отобранных согласно критериям соответствия, методом слепой выборки (в случайном порядке) рандомизировали в группу стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 (препарат дапаглифлозин для приёма внутрь, 10 мг 1 раз/сут) в течение первых 24 ч после госпитализации (группа 1, $n=70$), остальных — в группу стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2 (группа 2, $n=70$), то есть в контрольную группу. Стандартное лечение включало приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецептора ангиотензина II в сочетании с β -блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 85 лет со стабильными параметрами гемодинамики (систолическое артериальное давление >85 мм рт.ст. в предшествующие 24 ч), с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), вне зависимости от наличия сахарного диабета при уровне мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >1600 пг/мл (при фибрилляции предсердий >2400 пг/мл).

Критерии невключения: лица с острыми сердечно-сосудистыми событиями (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), тромбоэмболией лёгочной артерии, терминальной стадией почечной (включая снижение скорости клубочковой фильтрации <25 мл/мин) или печёночной недостаточности, острой инфекционной патологией, сахарным диабетом 1-го типа, диабетическим кетоацидозом, аллергией к препаратам иНГЛТ-2, онкологическими заболеваниями в терминальной стадии, а также беременные и кормящие женщины.

Критерии исключения: развитие острых сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), тромбоэмболия лёгочной артерии, острая почечная или печёночная недостаточность, острая инфекционная патология.

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали пациентов, госпитализированных с диагнозом ОДСН в период с 01.01.2023 по 01.09.2023 (всего 140 человек) в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ» (Москва).

Исследование проводили на госпитальном этапе с включением в течение 24 ч от момента поступления пациентов, на протяжении 8–9 сут, с определением *промежуточной контрольной точки* — сохранение неблагоприятного течения сердечной недостаточности в виде ограничения физической активности с высоким функциональным классом (ФК) ХСН (III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) к концу госпитализации.

Описание медицинского вмешательства

Решение вопроса о назначении и дозе петлевых диуретиков в обеих группах (группе стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 и группе стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2) принимал дежурный врач по мере поступления пациентов в стационар. Всем пациентам после достижения компенсации сердечной недостаточности назначали оптимальную медикаментозную терапию (при приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецептора ангиотензина II выполняли их замену на препарат сакубтрил/валсартан) и назначали/продолжали терапию β -блокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов. Выполнен анализ госпитальных результатов, произведена оценка ФК ХСН, содержания NT-proBNP.

Исходы исследования

Сохраняющийся высокий ФК (III–IV) ХСН по NYHA с признаками застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения расценивали как неблагоприятное течение ОДСН и считали конечной точкой исследования, по нему оценивали исход исследования.

Методы регистрации исходов

Проводили клинически, по наличию или отсутствию застойных явлений и дыхательной недостаточности: ортопноэ, одышка в покое и при незначительной физической нагрузке, чувство удушья или ощущение нехватки воздуха, отёчный синдром — гидроторакс преимущественно справа в нижних отделах при рентгенографии грудной клетки или эхокардиографии; застойные явления в лёгких в виде мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах при аускультации, отёки нижних конечностей, увеличение границ печени при перкуссии по Курлову, наличие асцита согласно Российским клиническим рекомендациям по ХСН 2020 года [1].

Этическая экспертиза

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нём. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 18 от 13.12.2022).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Предварительный расчёт необходимого объёма выборки не выполняли.

Статистические методы

Статистический анализ производили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS v. 26.0 (IBM, США) и StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Перед началом анализа количественных данных осуществляли их проверку на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова–Смирнова). При распределении, близком к нормальному, данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкера. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 140 человек, рандомизированных на 2 группы по 70 пациентов. Пациенты обеих групп не различались по основным демографическим и клиническим параметрам (табл. 1). Большинство из них (>80%) представлено мужчинами, средний возраст в группах составил 65 и 66 лет соответственно. Генез сердечной недостаточности с развитием ОДСН был установлен как ишемический у 75,7% пациентов группы 1 и 72,9% человек группы 2. Среди них доля больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда, составляла менее 1/2 и в обеих группах была сопоставима ($p=0,1$). Тяжесть сердечной недостаточности, клинически выраженная в ФК по NYHA, как и концентрация NT-proBNP, в группах также оказались сопоставимыми ($p=0,832$). Среднее значение ФВ ЛЖ было несколько выше в группе 2 (34,2% vs 32,3%), статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,091$). Встречаемость артериальной гипертензии, а также сопутствующей патологии в виде сахарного диабета,

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры участников исследования
Table 1. Baseline clinical and demographic parameters of study participants

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	p
Мужской пол, n (%)	57 (81,4)	58 (82,9)	0,825
Возраст, лет (M ± SD)	65,1±6,7	66,0±8,7	0,523
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	53 (75,7)	51 (72,9)	0,699
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	22 (31,4)	22 (31,4)	1,0
Лёгочная гипертензия, n (%)	32 (45,7)	25 (35,7)	0,299
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (98,6)	70 (100)	1,0
ХОБЛ, n (%)	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	23 (32,9)	30 (42,9)	0,223
НМК в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	8 (11,4)	0,459
Фибрилляция предсердий, n (%)	42 (60,0)	40 (57,1)	0,731
ФВ ЛЖ, % (M ± SD)	32,3±7,4	34,2±6,7	0,091
Концентрация NT-proBNP, пг/мл (M ± SD)	7845±4068	7694±4396	0,832

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note. ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, НМК — cerebral circulatory disorder, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Исходная медикаментозная терапия участников исследования на момент их поступления в стационар
Table 2. Initial drug therapy at the time of admission to the hospital

Группа препаратов	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	p
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	46 (65,7)	43 (61,7)	0,598
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	13 (18,6)	12 (17,1)	0,825
β-блокаторы, n (%)	29 (41,4)	21 (30,0)	0,158
Дигоксин, n (%)	6 (8,6)	6 (8,6)	1,0
Петлевые диуретики, n (%)	45 (64,3)	25 (35,7)	0,001
Антиагрегантная терапия, n (%)	8 (11,4)	21 (30,0)	0,007
Антикоагулянтная терапия, n (%)	40 (57,1)	36 (51,4)	0,497

хронической обструктивной болезни лёгких и перенесённого нарушения мозгового кровообращения была сопоставимой ($p=0,459$; см. табл. 1).

На момент поступления большинство пациентов обеих групп получали препараты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, сюда же отнесена терапия сакубитрилом / валсартаном (65,7% vs 61,7%; $p=0,598$), существенно реже больные принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов (18,6% vs 17,1%; $p=0,825$). Около 1/3 пациентов обеих групп получали β-блокаторы (41,4% vs 30,0%; $p=0,158$). Небольшая часть больных принимали дигоксин (8,6% vs 8,6%), все больные имели фибрилляцию предсердий и получали препарат в качестве урежающего ритм; концентрация дигоксина крови в нашей работе не определялась. Отмечены двукратные различия в частоте приёма пероральных форм петлевых диуретиков на момент поступления: в группе иНГЛТ-2 пациенты чаще получали фуросемид или торасемид (64,3% vs 35,7%; $p=0,001$). Важно отметить, что дозы петлевых диуретиков как правило были минимальными. Число больных, получавших

40 мг фуросемида или 10 мг торасемида и более, было идентичным и составило по 4 человека в каждой группе, различий не обнаружено (5,7% vs 5,7%; $p=1,0$). Антиагрегантная терапия чаще встречалась в группе контроля (11,4% vs 30,0%; $p=0,007$), различий по встречаемости приёма антикоагулянтной терапии не обнаружено (57,1% vs 51,4%; $p=0,497$; табл. 2).

Основные результаты исследования

Значительное ограничение физической активности с высоким (III–IV) ФК ХСН к концу госпитализации — неблагоприятное течение ОДСН — было зарегистрировано у 32,9% пациентов ($n=46/140$) в 2 группах. Медиана продолжительности койко-дня оказалась несколько выше в группе терапии иНГЛТ-2 и составила 7 (6; 8) сут vs 8 (7; 9) сут в группе контроля (группе стандартного лечения без терапии иНГЛТ; $p=0,069$). Используемая доза петлевых диуретиков в группах не различалась ($p=0,281$), медиана дозы фуросемида в группе 1 составила 120 (80; 120), в группе 2 — 80 (80; 120) мг.

Таблица 3. Предикторы неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном анализе
Table 3. Predictors of unfavorable course of ADHF in multivariate analysis

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
ФВ ЛЖ, % (33,1±7,1) (с шагом 1%)	0,92; 0,87–0,97	0,001	0,91; 0,84–0,99	0,031
NT-proBNP, пг/мл (7769,6±4221) (с шагом 1000 пг/мл)	1,50; 1,30–1,74	<0,001	1,72; 1,37–2,17	<0,001
Терапия иНГЛТ-2 (n=70, 50,0%)	0,88; 0,43–1,78	0,719	0,76; 0,26–2,22	0,613
Мочевина, ммоль/л (7,8±2,7) (с шагом 1 ммоль/л)	1,35; 1,16–1,57	<0,001	1,54; 1,21–1,97	0,001
Лёгочная гипертензия (n=57, 40,7%) (ср. ДЛА ≥25 мм рт.ст.)	3,03; 1,46–6,29	0,003	7,08; 2,15–23,34	0,001

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ср. ДЛА — среднее давление в лёгочной артерии, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа.

Note. ОШ — the odds ratio, ДИ — the confidence interval, ФВ ЛЖ — the left ventricular ejection fraction, ср. ДЛА — the mean pulmonary artery pressure, иНГЛТ-2 — sodium-glucose transporter type 2 inhibitors.

Нами выполнен поиск предикторов неблагоприятного течения ОДСН среди исходных клинико-демографических, лабораторных и инструментальных параметров (указаны выше) с учётом ранней инициации терапии иНГЛТ-2. Продемонстрированы основные факторы риска наступления исхода (табл. 3, рис. 1).

Продемонстрирована положительная прогностическая связь для ФВ ЛЖ при поступлении: увеличение ФВ ЛЖ на 1% сопровождалось снижением вероятности неблагоприятного течения ОДСН в 1,1 раза. Увеличение вероятности развития неблагоприятного течения ОДСН было отмечено для повышения содержания NTproBNP на 1000 пг/мл (ОШ скорректированное=1,7), увеличения концентрации мочевины на 1 мкмоль/л (ОШ скорректированное=1,5)

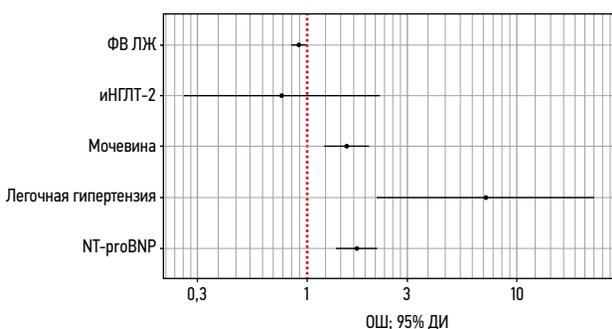


Рис. 1. Отношение шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов.

Примечание. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Fig. 1. Odds ratio with 95% CI for the studied predictors.

Note. ФВ ЛЖ — the left ventricular ejection fraction, иНГЛТ-2 — a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor, NT-proBNP — N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone, ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval.

и лёгочной гипертензии (ОШ скорректированное=7,1). Раннее начало терапии иНГЛТ-2 не сопровождалось статистически значимым изменением вероятности худшего статуса пациента к концу госпитализации.

С помощью логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятного течения ОДСН в зависимости от найденных предикторов с учётом терапии иНГЛТ-2.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,476 - 0,091X_{\text{ФВ ЛЖ}} + 0,542X_{\text{уровень NT-proBNP}} - 0,277X_{\text{старт иНГЛТ-2}} + 0,433X_{\text{мочевина}} + 1,957X_{\text{лёгочная гипертензия}}$$

где P — вероятность неблагоприятного течения ОДСН, e — число Эйлера, X_{ФВ ЛЖ} — значение ФВ ЛЖ (в %), X_{уровень NTproBNP-1} — уровень NTproBNP (при поступлении), X_{старт иНГЛТ-2} — иНГЛТ-2 (0 — нет, 1 — есть), X_{мочевина} — содержание мочевины (в ммоль/л), X_{лёгочная гипертензия} — лёгочная гипертензия (0 — нет, 1 — да).

Прогностическую модель строили с учётом назначения дапаглитфлозина, поскольку мы хотели, несмотря на отсутствие связи его назначения с неблагоприятным течением ОДСН в кратковременном периоде наблюдения, оценить его влияние в регрессионной модели. Полученная регрессионная модель, характеризующая зависимость вероятности показателя неблагоприятного течения ОДСН от значения логистической функции, оказалась статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 65,9% наблюдаемой дисперсии показателя неблагоприятного течения ОДСН. При оценке зависимости вероятности неблагоприятного течения ОДСН от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была

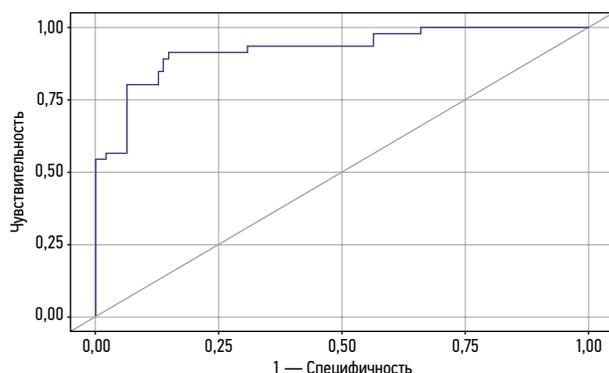


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности от значения логистической функции P.

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an indicator of unfavorable course of ADHF on the value of the logistic function P.

получена кривая, представленная на рис. 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,028$ с 95% ДИ $0,869-0,979$.

Пороговое значение логистической функции P (вероятности неблагоприятного течения ОДСН) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,325, или 32,5% (табл. 4). Неблагоприятное течение ОДСН прогнозировалось при значении логистической функции P выше этой величины или равному ей ($\geq 32,5\%$). Чувствительность и специфичность модели составили 91,3 и 85,1% соответственно (рис. 3).

Нежелательные явления

Нежелательные реакции, связанные со стандартной терапией и лечением дапаглифлозином, в группах наблюдения не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия иНГЛТ-2 дапаглифлозином не показала статистически значимого влияния на клинический статус больных с ОДСН и низкой ФВ ЛЖ в госпитальном периоде наблюдения в течение 8–9 дней. Предикторами, связанными с неблагоприятным исходом ОДСН, оказались высокий уровень NT-проBNP, мочевины, а также снижение

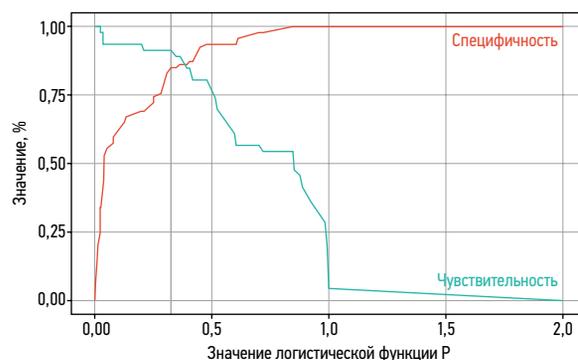


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.
Fig. 3. Analysis of the sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the logistic function P.

ФВ ЛЖ и лёгочная гипертензия, подтвердившие свою значимость при многофакторном анализе с построением регрессионной модели.

Обсуждение основного результата исследования

Сохранение признаков и симптомов застоя ассоциировано с худшими клиническими результатами в послеоперационном периоде (в частности с повышением риска повторных госпитализаций и наступления смерти в течение 3 мес) [6]. Доля таких больных, по данным литературы, составляет 30–70%, в зависимости от выраженности сердечной недостаточности [6–8]. Результаты, полученные в нашей работе, не противоречат известным данным, при этом явления выраженной сердечной недостаточности к концу госпитализации регистрировались у 1/3 больных. Очевидно, что эта группа пациентов требует более агрессивного лечения на постгоспитальном этапе и, вероятно, использования дополнительных мер наблюдения и лечения на амбулаторном этапе.

Целью нашего исследования было определение предикторов неблагоприятного течения ОДСН и выявление роли дапаглифлозина в лечении таких больных. Использование иНГЛТ-2 в качестве препарата, направленного на достижение компенсации явлений сердечной недостаточности в ранние сроки после поступления, ранее не изучалось. В небольшом числе исследований проанализировано влияние препарата на устойчивость к терапии диуретиками. Опубликованные работы показывают, что старт терапии

Таблица 4. Основные пороговые значения логистической функции P

Table 4. Main threshold values of the logistic function P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	ППЗ	НПЗ
0,450	80,4	92,6	91,5	82,5
0,325	91,3	85,1	86,0	90,7
0,198	93,5	69,1	75,2	91,4

Примечание. ППЗ — положительное прогностическое значение, НПЗ — негативное прогностическое значение.

Note. ППЗ — positive predictive value, НПЗ — negative predictive value.

иНГЛТ-2 в пределах 12–24 ч улучшает ответ на терапию петлевыми диуретиками, сопровождается увеличением диуреза и снижением содержания натрийуретического пептида на госпитальном этапе [9–12]. В нашей работе впервые выполнена оценка влияния раннего начала лечения иНГЛТ-2 на клинический статус пациентов с ОДСН. Мы оценили роль препарата в составе предикторов неблагоприятного течения ОДСН. Приём дапаглифлозина не показал статистически значимого снижения вероятности развития неблагоприятного исхода. Вероятно, терапия дапаглифлозином не влияет на течение ОДСН в краткие сроки, в то же время следует отметить, что число исследуемых в нашей работе было небольшим, что не позволяет достоверно судить о его роли. Учитывая некоторую тенденцию к улучшению клинического статуса при использовании иНГЛТ-2 в этой группе пациентов, мы считаем необходимым проведение дополнительных исследований с увеличением числа больных и длительности наблюдения.

Полученные в нашем исследовании результаты показывают, что статистически значимое влияние на вероятность сохранения застойных явлений сердечной недостаточности к концу госпитализации у больных с низкой ФВ ЛЖ имеют лабораторные маркёры (NT-proBNP и мочевины крови), глобальная сократимость миокарда левого желудочка и лёгочная гипертензия. Указанные предикторы соотнесены друг к другу для оценки независимой роли, следующим шагом сформирована модель, позволяющая с высокой степенью чувствительности, специфичности и предсказательной ценности прогнозировать неблагоприятное течение ОДСН. Полученные результаты согласуются с известными данными литературы: негативная прогностическая роль повышенного уровня мочевины была продемонстрирована ранее в работе J. Rubio-Gracia и соавт. [6], где самыми сильными предикторами остаточного застоя стали худший ответ на диуретики и более высокий уровень азота мочевины в крови. В 2023 году высокий уровень прогностической ценности для мочевины у больных с ХСН и ОДСН был подтверждён в метаанализе S. Duan и соавт. [13]: риск смерти от сердечной недостаточности оказался в 2,29 раза выше в группе с высоким уровнем азота мочевины в крови, чем в группе с низким их содержанием (OR=2,29, 95% ДИ 1,42–3,70; $p < 0,001$). Риск развития острой сердечной недостаточности при высоком уровне азота мочевины в крови был в 4,98 раза выше в многофакторной группе (OR=4,98, 95% ДИ 3,99–6,21; $p < 0,001$). В исследовании пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (PROTECT), азот мочевины крови оказался самым сильным предиктором 180-дневной смертности у пациентов с этой патологией [13]. В то же время известно, что концентрация мочевины является маркёром активации нейрогормональной оси, и влияние её компонентов на почечный транспорт мочевины происходит независимо от изменений функции почек, то есть подтверждается уникальная роль мочевины как биомаркёра нейрогормональной

активации при сердечной недостаточности [14]. Высокая концентрация мочевины крови позволяет предположить сниженный ответ на диуретическую терапию у исследуемых в нашей работе. Другой показатель — NT-proBNP — в исследовании «Определение характера одышки в отделении неотложной помощи» (PRIDE), в котором оценивали 600 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу одышки, при его уровне < 300 нг/л эффективно исключал острую ОДСН (99% отрицательная прогностическая ценность, NPV) с пороговым значением 450 нг/л у пациентов < 50 лет (чувствительность 93%, специфичность 95%, точность 95%) и 900 нг/л — у пациентов старше 50 лет (чувствительность 91%, специфичность 80%, точность 85%) [15]. Также доказано, что NT-proBNP может предсказывать кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с ОДСН [16, 17]. Прогностическая шкала неблагоприятного течения ОДСН, основанная на клинических и физических признаках, была предложена A.P. Ambrosy и соавт. в 2013 году [7]. В своей работе авторы продемонстрировали возможности использования шкалы как прогностического маркёра в клинической практике; положительные результаты использования подобной шкалы были получены и в других работах [8]. Площадь под ROC-кривой в данном исследовании составила 0,8 [7], что существенно меньше в сравнении с моделью, полученной нами ($0,924 \pm 0,028$ с 95% ДИ 0,869–0,979). Дополнительным преимуществом является высокая доля исходов, которая может быть объяснена с помощью нашей модели (65,9%). «Ручное» использование модели представляется технически более сложным в сравнении с зарубежной, рациональным выглядит внедрение формулы в расчётный калькулятор, позволяющий указать только требуемые значения предикторов.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются короткий период наблюдения с небольшим объёмом выборки и отсутствие предварительного расчёта размера выборки, связанные с пилотным характером исследования. Представленная прогностическая модель имеет высокую достоверность, но требует подтверждения в более объёмном и длительном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия иНГЛТ-2 дапаглифлозином не оказывает существенного влияния на клинический статус больных с ОДСН и низкой ФВ ЛЖ в госпитальном периоде. Ведущими предикторами неблагоприятного течения ОДСН на госпитальном этапе являются высокий уровень NT-proBNP, мочевины, а также снижение ФВ ЛЖ и лёгочная гипертензия. Использование указанных предикторов в рамках прогностической модели с чувствительностью 91,3% и специфичностью 85,1% может стать вспомогательным инструментом стратификации риска в этой группе пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.М. Омаров — отбор пациентов в группы, назначение, наблюдение и контроль за эффективностью терапии, статистическая обработка результатов с написанием текста статьи, написание глав результатов и обсуждения результатов исследования, подбор данных литературы; Г.Г. Арабидзе — руководство подготовкой к проведению исследования, определение дизайна и методов исследования, написание глав обсуждения результатов исследования, подбор данных литературы; З.С. Шогенов, Е.А. Петрик — отбор пациентов по критериям включения и исключения, наблюдение и контроль за эффективностью терапии, подбор данных литературы.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. O.M. Omarov — selecting patients in groups, prescribing, monitoring and monitoring the effectiveness of therapy, statistical processing of the results with the writing of an article, writing chapters of the results and discussing the results of the study, selection of literature data; G.G. Arabidze — guidance on the preparation of the study, definition of the study design and research methods, writing chapters discussing the results of the study, selection of literature data; Z.S. Shogenov, E.A. Petrik — selecting patients according to the criteria of inclusion and exclusion, observation and control of the effectiveness of therapy, and selection of literature data.

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
3. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., et al. Acute heart failure // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. Vol. 6, N 1. P. 16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7
4. Mullens W., Damman K., Harjola V., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail*. 2019. Vol. 21, N 2. P. 137–155. doi: 10.1002/ejhf.1369
5. Tokgozoglu L., Hekimsoy V., Costabile G., et al. Diet, Lifestyle, Smoking. In: von Eckardstein A., Binder C.J., editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 270. Cham (CH): Springer, 2022. P. 3–24. doi: 10.1007/164_2020_353
6. Rubio-Gracia J., Demissei B.G., Maaten J.M., et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure // *Int J Cardiol*. 2018. Vol. 258, N 1. P. 185–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
7. Ambrosy A.P., Pang P.S., Khan S., et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 11. P. 835–843. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444
8. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF) // *Circ Heart Fail*. 2015. Vol. 8, N 4. P. 741–748. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
9. Charaya K., Shchekochikhin D., Andreev D., et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study // *Open Heart*. 2022. Vol. 9, N 1. P. e001936. doi: 10.1136/openhrt-2021-001936
10. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF) // *Circulation*. 2022. Vol. 146, N 4. P. 289–298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
11. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF) // *Eur J Heart Fail*. 2020. Vol. 22, N 4. P. 713–722. doi: 10.1002/ejhf.1713
12. Carvalho P.E.P., Veiga T.M.A., Simões E Silva A.C., et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Res Cardiol*. 2023. Vol. 112, N 8. P. 1044–1055. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2
13. Duan S., Li Y., Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 10. P. 1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884
14. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure // *Am J Cardiol*. 2010. Vol. 106, N 5. P. 694–700. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.024
15. Januzzi J.L. Jr., Camargo C.A., Anwaruddin S., et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *Am J Cardiol*. 2005. Vol. 95, N 8. P. 948–954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
16. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, N 2. P. 625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
17. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 27, N 3. P. 330–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631

REFERENCES

- 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
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137–155. doi: 10.1002/ehf.1369
- Tokgozoglul, Hekimsoy V, Costabile G, et al. Diet, Lifestyle, Smoking. In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 270*. Cham (CH): Springer; 2022. P. 3–24. doi: 10.1007/164_2020_353
- Rubio-Gracia J, Demissei BG, Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;258(1):185–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835–843. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444
- Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741–748. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
- Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022;9(1):e001936. doi: 10.1136/openhrt-2021-001936
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289–298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
- Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713–722. doi: 10.1002/ehf.1713
- Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(8):1044–1055. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2
- Duan S, Li Y, Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;(10):1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884
- Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):694–700. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.024
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948–954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631

ОБ АВТОРАХ

Омаров Омар Магомедгаджиевич, врач-кардиолог;
ORCID: 0000-0002-8262-6685;
e-mail: omarov.omar.cardiovr@mail.ru

* **Арабидзе Григорий Гурамович**, д-р мед. наук, заведующий кафедрой;
адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;
ORCID: 0000-0003-3370-3506;
Scopus Author ID: 35358569100;
eLibrary SPIN: 9995-6517;
e-mail: arabidze@mail.ru

Шогенов Заур Султанович, канд. мед. наук, врач-кардиолог, руководитель регионального сосудистого центра, доцент;
ORCID: 0000-0001-8277-2255;
eLibrary SPIN: 5766-6215;
e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

Петрик Елена Александровна, врач-кардиолог, заведующая отделением;
ORCID: 0009-0000-9913-2625;
e-mail: lena37home@rambler.ru

AUTHORS INFO

Omar M. Omarov, cardiologist;
ORCID: 0000-0002-8262-6685;
e-mail: omarov.omar.cardiovr@mail.ru

* **Grigoriy G. Arabidze**, MD, Dr. Sci. (Med.), department head;
address: 2/1 bld. 1 Barrikadnaya Str., 125993, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-3370-3506;
Scopus Author ID: 35358569100;
eLibrary SPIN: 9995-6517;
e-mail: arabidze@mail.ru

Zaur S. Shogenov, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, head of the regional vascular center, associate professor;
ORCID: 0000-0001-8277-2255;
eLibrary SPIN: 5766-6215;
e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

Elena A. Petrik, cardiologist, department head;
ORCID: 0009-0000-9913-2625;
e-mail: lena37home@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS625473>

Белок Klotho, фактор роста фибробластов 23 и склеростин при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы

А.М. Алиева, Е.В. Резник, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

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

АННОТАЦИЯ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой. ХСН — это синдром, обусловленный дисбалансом нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы, который сопровождается нарушением систолической и/или диастолической функции сердца. В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых биологических маркёров, способных обеспечить раннюю диагностику ХСН, служить лабораторным инструментом для оценки эффективности проводящегося лечения или использоваться в качестве прогностических маркёров и критериев стратификации риска. Интерес исследователей сосредоточен на изучении роли белка Klotho, фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и склеростина у пациентов с ХСН. Интенсивность экспрессии Klotho уменьшается по мере старения организма, дефекты его выработки были зарегистрированы при различных заболеваниях, ассоциированных со старением. Ось FGF23 / Klotho играет ключевую регуляторную роль при кардиоваскулярной патологии. Триангуляция данных лабораторных, клинических и генетических исследований позволяет предположить, что склеростин связан с заболеваниями сердца, хотя полученные к настоящему времени данные не вполне согласуются друг с другом. Проведённые клинические исследования, посвящённые изучению белка Klotho, FGF-23 и склеростина, указывают на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость их анализа у пациентов с ХСН. Вопросы, связанные с серийным тестированием этих биологических маркёров, в том числе и в аспекте мультибиомаркёрной модели, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: биологические маркёры; сердечно-сосудистые заболевания; белок Klotho; фактор роста фибробластов 23; склеростин.

Как цитировать:

Алиева А.М., Резник Е.В., Котикова И.А., Никитин И.Г. Белок Klotho, фактор роста фибробластов 23 и склеростин при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 41–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS625473>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS625473>

Klotho protein, fibroblast growth factor 23, and sclerostin in chronic heart failure: literature review

Amina M. Alieva, Elena V. Reznik, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is a global medical, social, and economic problem. It is a syndrome caused by imbalanced neurohumoral regulation of the cardiovascular system, which is accompanied by impaired systolic and/or diastolic function of the heart. Currently, the search and study of new biological markers that can help in the early diagnosis of CHF, serve as a laboratory tool for assessing treatment effectiveness, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria are ongoing. Researchers focused on studying the role of Klotho protein, fibroblast growth factor 23 (FGF23), and sclerostin in patients with CHF. Klotho expression decreases as the body ages, and impaired production has been reported in various aging-related diseases. The FGF23 / Klotho axis plays a key regulatory role in cardiovascular pathology. Laboratory, clinical, and genetic studies have suggested that sclerostin is associated with heart disease, although available data are not entirely consistent. Clinical work conducted on the study of the Klotho protein, FGF-23, and sclerostin indicates the potentially important diagnostic and prognostic significance of their analysis in patients with CHF. Thus, more studies of the issues related to serial testing of these biological markers, including in the aspect of the multibiomarker model, are needed.

Keywords: biological markers; cardiovascular diseases; Klotho protein; fibroblast growth factor 23; sclerostin.

To cite this article:

Alieva AM, Reznik EV, Kotikova IA, Nikitin IG. Klotho protein, fibroblast growth factor 23, and sclerostin in chronic heart failure: literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(1):41–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS625473>

Received: 05.01.2024

Accepted: 31.01.2024

Published online: 15.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой [1, 2]. Она представляет собой своеобразный финал сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным ростом летальности [1]. Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром с симптомами и/или признаками, вызванными структурной и/или функциональной аномалией сердца и подтвержденными повышенным уровнем натрийуретического пептида (BNP) и/или объективными признаками лёгочного или системного застоя [3]. По фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) пациентов с СН подразделяют на лиц с СН со сниженной ФВ (HF_rEF; ФВ ЛЖ ≤40%), с СН с умеренно сниженной ФВ (HF_mrEF; ФВ ЛЖ 41–49%), с СН с сохранённой ФВ (HF_rEF; ФВ ЛЖ ≥50%) и с СН с улучшенной ФВ (HF_{imp}rEF; базовая ФВ ЛЖ ≤40%, увеличение от базового значения ФВ ЛЖ на ≥10 пунктов, второе измерение ФВ ЛЖ >40%) [3]. В последние десятилетия зарегистрирован рост распространённости хронической болезни почек (ХБП) у пациентов, страдающих ХСН [4]. С одной стороны, ХБП — известная сопутствующая патология при ХСН, которая ассоциируется со снижением выживаемости, с другой — сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной летальности при ХБП [4].

Поиск сердечно-сосудистых лабораторных биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их концентрации при разных вариантах лечения позволили понять многие патогенетические особенности развития и течения ХСН [3, 5]. В настоящее время интерес исследователей сосредоточен на изучении роли белка Klotho, фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и склеростина у пациентов с ХСН. Интенсивность экспрессии Klotho снижается с возрастом, дефекты его экспрессии были зарегистрированы при различных заболеваниях, связанных со старением [6–9]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что ось FGF23/Klotho играет ключевую регуляторную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [10–14]. Предполагается, что использование Klotho может лежать в основе новых терапевтических стратегий и подходов к диагностике [7]. Триангуляция результатов экспериментальных, клинических и генетических исследований позволяет предположить, что склеростин связан с ССЗ, хотя полученные данные не совсем согласуются друг с другом [10].

Цель работы — проанализировать исследования, посвящённые изучению Klotho, FGF23 и склеростина у пациентов с ХСН.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций, проведён анализ литературных источников, включивший все релевантные публикации до 25.12.2023 в базах данных

и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary, Google Scholar, Science Direct. Глубина поиска составила 26 лет. Проведено изучение публикаций по следующим ключевым словам: «биологические маркеры», «сердечно-сосудистые заболевания», «белок Клото», «фактор роста фибробластов 23», «склеростин», «biological markers», «cardiovascular diseases», «Klotho protein», «fibroblast growth factor 23», «sclerostin». Всего было проанализировано 188 работ, из которых было отобрано 60 источников (наиболее актуальные экспериментальные, клинические исследования и обзоры литературы).

ОБСУЖДЕНИЕ

Белок Klotho при хронической сердечной недостаточности

В 1997 году был обнаружен белок, замедляющий процессы старения. Его назвали Klotho, в честь богини древнегреческой мифологии, прядущей нить жизни [6]. Klotho представляет собой белок с молекулярной массой 140 кДа; ген этого белка локализован на хромосоме 13q12 и состоит из 5 экзонов [7, 8]. Klotho в основном экспрессируется в дистальных извитых канальцах почек и сосудисто-эпителиальном сплетении желудочков головного мозга; в более низких концентрациях Klotho обнаружен и в сердце [7, 9]. Идентифицировано 3 изоформы Klotho (α, β и γ), все они являются однопроходными трансмембранными белками [7, 9]. Белок Klotho состоит из большого внеклеточного домена и короткого С-концевого внутриклеточного участка [7, 9]. Внеклеточный домен, в свою очередь, состоит из 2 повторяющихся последовательностей, называемых KL1 и KL2; α-Klotho, β-Klotho содержат домены KL1 и KL2, γ-Klotho — только домен KL1 [9]. Klotho может существовать как мембраносвязанный корецептор для FGF23 или как растворимый эндокринный медиатор со многими функциями [9, 12–14]. При протеолитическом расщеплении металлопротеазами ADAM10/ADAM17 происходит высвобождение растворимой формы Klotho (s-Klotho), являющейся основной [9, 13].

Klotho взаимодействует с рецепторами фактора роста фибробластов (FGFR), чаще с FGFR1c, через расширение своего домена KL2. FGF23 вставляется в канавку, образованную компонентами KL1, KL2 и FGFR [9]. Мембраносвязанные и растворимые формы могут как связываться с FGFR1c, так и функционировать как корецепторы [9, 15]. Эти молекулярные взаимодействия создают сайт связывания FGF23 с высоким сродством [9]. Активированные сигналы FGFR ассоциированы с несколькими сигнальными путями: ERK (регулируемая внеклеточным сигналом протеинкиназа), MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), PKC (протеинкиназа) C, PL (фосфолипаза) Cγ [9].

FGF23 связывается с Klotho/FGFR1c в почечных канальцах, увеличивает экскрецию фосфатов, регулирует

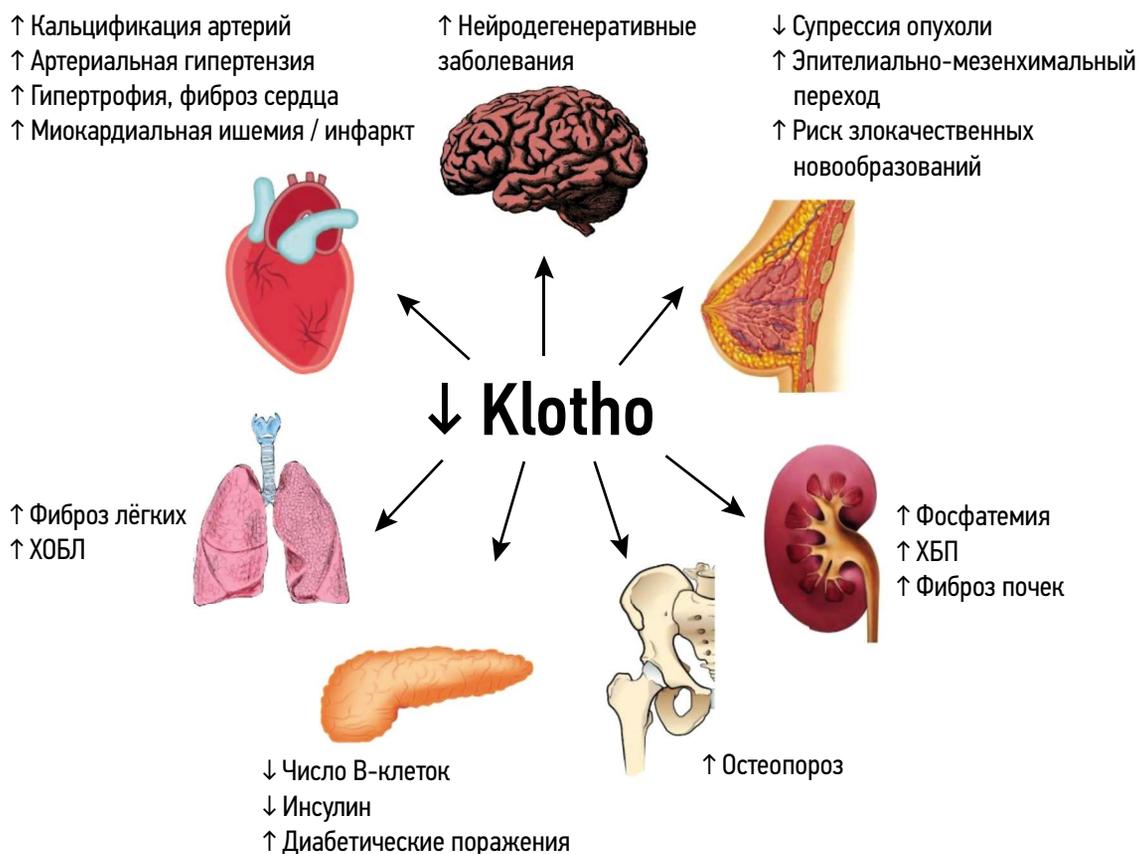


Рис. 1. Связь дефицита белка Klotho с различными заболеваниями.

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Fig. 1. Relationship between Klotho protein deficiency and different diseases.

Note. ХБП — chronic kidney disease, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease.

метаболизм витамина D и увеличивает реабсорбцию кальция [9]. Klotho связывается с рецептором трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и блокирует его [9, 16]. Klotho ингибирует активацию ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), предотвращая ядерную транслокацию активной формы [9, 16]. Также он усиливает передачу сигналов в пути Nrf2 (ядерный фактор 2, родственник эритроидному фактору 2), индукцию нескольких антиоксидантных ферментов [9, 16]. Klotho блокирует передачу сигналов рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), это увеличивает активацию белков FoxO (семейство факторов транскрипции, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в росте, пролиферации, дифференцировке и долголетию клеток) и антиоксидантных реакций [9, 16]. Klotho также блокирует активацию Wnt-пути (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих эмбриогенез и дифференцировку клеток), связываясь с растворимыми Wnt-лигандами [9, 16]. Интенсивность экспрессии Klotho усиливается активацией рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ), а также стимуляцией глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и γ -аминоасляной кислоты, но подавляется ангиотензином (Ang) II [9, 16].

У грызунов с инсерционной мутацией в области промотора гена белка Klotho было выявлено ранее старение [6].

Гиперэкспрессия гена белка Klotho увеличивала продолжительность жизни у грызунов, что позволяет предположить, что он может функционировать как ген-супрессор старения [17]. Экспрессия Klotho снижается с возрастом; снижение содержания Klotho в крови, по-видимому, одинаково у мужчин и женщин [18]. Низкий уровень Klotho в крови ассоциирован с повышенной летальностью от всех причин [19]. Дефицит Klotho связан со многими возрастными заболеваниями. Как указано на рис. 1, пониженное содержание Klotho ассоциировано с гиперфосфатемией, хронической почечной недостаточностью, множественными ССЗ, нейродегенеративными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, лёгочным фиброзом, хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), заболеваниями костей и сахарным диабетом (СД) [7, 9, 11, 13].

Дефицит Klotho в сосудах приводит к их кальцификации. Это связано с резистентностью FGFR/FGF23, которая, в свою очередь, приводит к подавлению антикальцифицирующего эффекта FGF23 [9, 21]. Ослабленная экспрессия Klotho в стенке сосуда снижает продукцию оксида азота (NO) и увеличивает образование активных форм кислорода (ROS) [9, 20, 21]. Таким образом, дисбаланс Klotho/FGF23 приводит к окислительному стрессу и дисфункции эндотелия. При истощении Klotho отмечается усиление прооксидативных, провоспалительных, проапоптотических

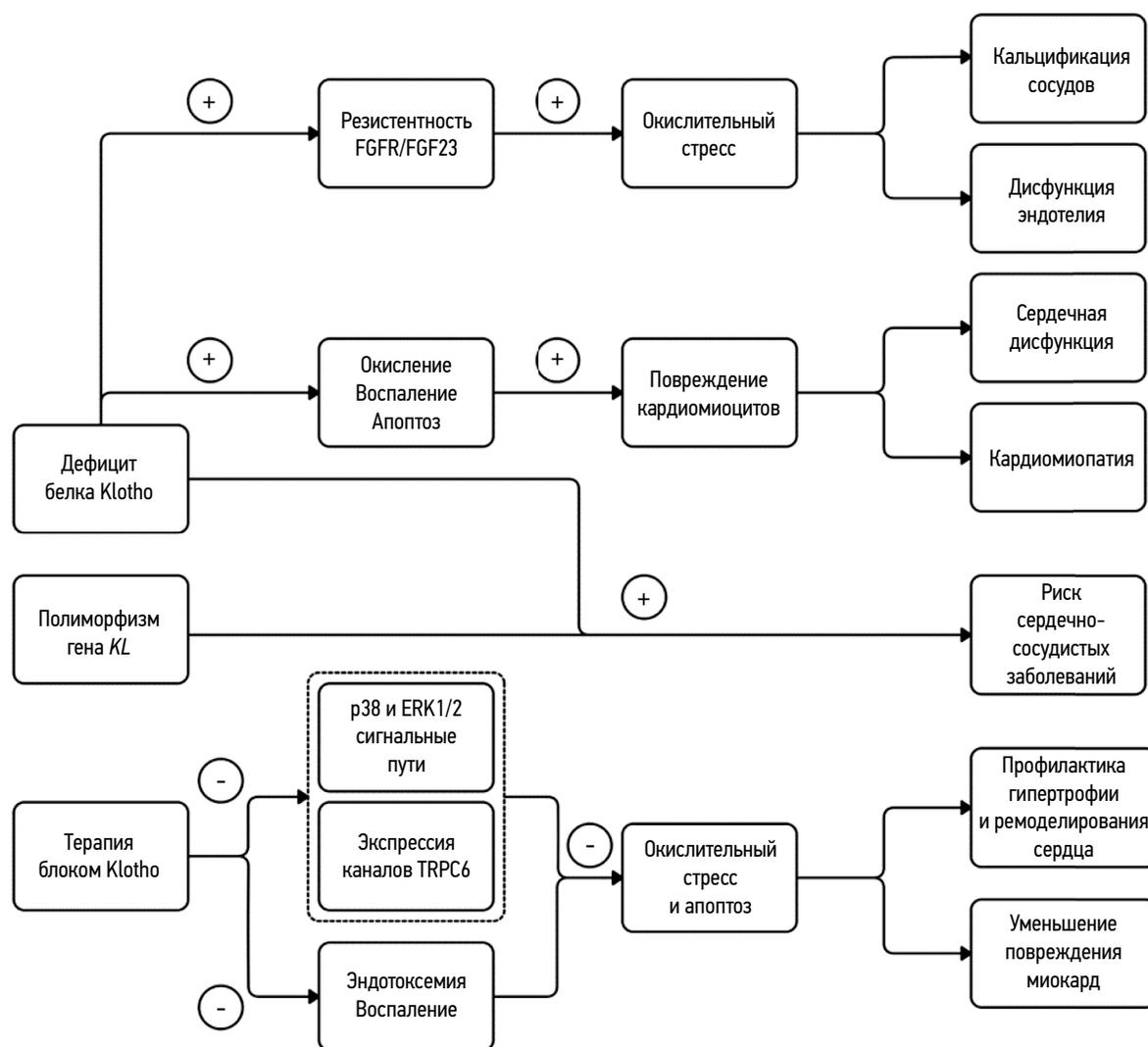


Рис. 2. Сердечно-сосудистые эффекты белка Klotho.

Примечание. Klotho, KL — клото, ERK1/2 — киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами, p38 — митоген-активируемая протеинкиназа, FGF23 — фактор роста фибробластов 23, FGFR — рецептор фактора роста фибробластов 23, TRPC6 — транзитный рецепторный потенциалный канал.

Fig. 2. Cardiovascular aspects of Klotho protein.

Note. Klotho, KL — klotho, ERK1/2 — kinase 1/2, regulated by extracellular signals, p38 — mitogen-activated protein kinase, FGF23 — fibroblast growth factor 23, FGFR — fibroblast growth factor receptor 23, TRPC6 — transient receptor potential channel.

процессов и повреждение кардиомиоцитов [9, 20, 21]. Дефицит Klotho и полиморфизмы его гена являются факторами риска развития ССЗ [9, 20, 21]. Возникновение гипертрофии сердца и его ремоделирование при дефиците Klotho обусловлено окислительным стрессом. Это вызвано активацией сигнальных путей p38 (митоген-активируемая протеинкиназа) и ERK1/2 (киназы 1/2, регулируемые внеклеточными сигналами), а также гиперэкспрессией транзитного рецепторного потенциалного канала 6 (TRPC6) в сердце [9, 20, 21]. Лечение Klotho уменьшает выраженность воспаления, а также образование ROS, апоптоз, митохондриальную дисфункцию, фиброз и гипертрофию [9, 20, 21]. Схематическое изображение возможных эффектов белка Klotho в сердце представлено на рис. 2.

Согласно данным Y. Wang и соавт., Klotho может улучшить функцию сердца при старении, уменьшить

окислительный стресс, воспаление и апоптоз, стимулируя поляризацию макрофагов M_{2a}/M_{2c} посредством ингибирования пути TLR4 (толл-подобный рецептор 4)/Myd88 (белок 88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа)/NF- κ B [22]. X. Li и соавт. установили, что рекомбинантный Klotho подавлял воспалительную реакцию в миокарде у старых мышей с эндотоксемией, что приводило к восстановлению функции сердца [23]. J. Ding и соавт. продемонстрировали, что Klotho значительно ингибировал индуцированную Ang II экспрессию белка TGF- β_1 в кардиомиоцитах и фибробластах сердца [24]. Эксперименты *in vitro* показали, что индуцированная Ang II гипертрофия кардиомиоцитов, а также пролиферация и активация фибробластов сердца заметно ингибировались Klotho [24]. Кроме того, Klotho уменьшал индуцированную Ang II экспрессию FGF23 *in vivo* и *in vitro* [24]. Klotho

снижал содержание TGF- β_1 в почечных тканях мышей, которым вводили Ang II [24]. K. Wang и соавт. показали, что Klotho оказывает кардиопротекторное действие при СН путём индукции аутофагии [ингибирование сигнального пути PI3K/AKT (протеинкиназа B)/mTOR (протеинкиназа серин-треониновой специфичности)] [25]. Согласно данным S. Kamel и соавт., ингибирование сигналов Klotho в сердце может усугубить кардиотоксичность, вызванную циклофосфамидом [26]. Исследование X. Zhuang и соавт. продемонстрировало, что Klotho уменьшает кардиотоксичность, вызванную доксирубицином, за счёт подавления апоптоза при участии белка, отвечающего за запуск митохондриального деления и участвующего в механизмах митохондриально-зависимого апоптоза (Drp1) [27].

W. Chen и соавт. обнаружили, что антиапоптотическая функция Klotho в кардиомиоцитах H9c2, обработанных изопроterenолом (ISO), не зависит от FGF23 *in vitro*. *In vivo* индуцированный ISO фиброз сердца и апоптоз уменьшались при лечении Klotho. Более того, при лечении Klotho увеличивалось число эндотелиальных клеток и повышалась плотность микрососудов в миокарде, повреждённом ISO [28].

Исследование X. Xiong и соавт. (2023) было направлено на изучение защитного эффекта Klotho на старые клетки. Повреждение клеток H9c2 индуцировали D-галактозой (D-Gal), в последующем клетки обрабатывали Klotho *in vitro*. Обработка D-Gal повышала активность β -GAL (β -галактозидазы), снижала жизнеспособность клеток, усиливала окислительный стресс и уменьшала экспрессию члена 11 семейства растворённых переносчиков 7 (SLC7A11), глутатионпероксидазы-4 (GPx4) и P53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл), которые являются первичными регуляторами ферроптоза. Klotho замедлял старение, индуцированное D-Gal, вероятно, благодаря способности усиливать экспрессию белков SLC7A11 и GPx4, связанных с ферроптозом [29].

J. Kresovich и соавт. [19] измеряли концентрацию Klotho у 10 069 человек в возрасте 40–79 лет, включённых в программу NHANES (Американская национальная программа социального исследования, проводящаяся Национальным центром статистики здравоохранения Соединённых Штатов Америки с целью среднестатистической оценки состояния здоровья и питания американцев) с 2007 по 2014 год. Данные последующего наблюдения за смертностью, основанные на Национальном индексе смертности, были получены до 31.12.2015. В среднем за 58 мес (диапазон 1–108 мес) было зарегистрировано 616 случаев смерти. Низкая (<666 пг/мл) концентрация Klotho в сыворотке крови оказалась связана с повышением на 31% риска наступления смерти (по сравнению с концентрацией Klotho >985 пг/мл; отношение рисков, OR=1,31, 95% доверительный интервал ДИ 1,00–1,71, $p=0,05$). Эти результаты показали, что уровень Klotho в крови у взрослых может служить маркером риска смертности [19].

В настоящее время существуют ограниченные клинические данные о связи Klotho с СН. J. Cai и соавт. [30] провели перекрёстное исследование с участием 13 625 лиц в возрасте 40–79 лет в рамках программы NHANES (2007–2016 гг.). Модели многовариантной логистической регрессии использовали для изучения связи между концентрацией Klotho в сыворотке крови (ln-трансформация) и СН. В общей сложности у 533 (2,9%) человек была выявлена СН, а лица с наименьшими тертилями (Т) концентрации Klotho в сыворотке крови имели самый высокий % СН (Т₁ 3,8% vs Т₂ 2,8% и Т₃ 2,1%; $p < 0,001$). После поправки на потенциальные факторы ln (Klotho) отрицательно и независимо ассоциировался с риском СН (отношение шансов, ОШ=0,55, 95% ДИ 0,36–0,84). Между тем по сравнению с группой Т₁ более высокая концентрация Klotho в сыворотке крови была связана с более низким риском СН (Т₂: ОШ=0,93, 95% ДИ 0,69–1,29; Т₃: ОШ=0,75, 95% ДИ 0,52–1,09; $p_{\text{для тренда}}=0,022$). Наконец, анализ подгрупп показал, что более низкие сывороточные концентрации Klotho значимо коррелировали с повышенным риском развития СН [30].

W. Luo и соавт. [31] разработали и провели поперечное исследование с целью оценки связи между содержанием α -Klotho в сыворотке крови и распространённостью СН. Данные были получены в рамках исследования NHANES, в котором приняли участие 11 271 человек в возрасте 40–80 лет. После поправки на множественные ковариаты оказалось, что повышение уровня α -Klotho в сыворотке крови на каждое стандартное отклонение связано со снижением распространённости СН (ОШ=0,76, 95% ДИ 0,68–0,85). ОШ для участников в квартилях 2–4 составило 0,77 (95% ДИ 0,58–1,01), 0,70 (95% ДИ 0,52–0,93) и 0,71 (95% ДИ 0,53–0,95) соответственно по сравнению с участниками в квартиле 1. Стратифицированный анализ продемонстрировал значительные гендерные и расовые различия. Таким образом, исследователи установили независимую связь между уровнем α -Klotho в сыворотке крови и распространённостью СН. Взаимосвязь не всегда была однозначной и зависела от пола и расы [31].

Целью работы С. Mora-Fernández и соавт. [32] в рамках двойного слепого рандомизированного клинического исследования (DAPA-V02; NCT04197635) стала оценка изменений концентраций Klotho и FGF-23 в крови через 1 мес после приёма дапаглифлозина у 15 пациентов со стабильной HFrEF (группа плацебо — 14 человек). Образцы крови собирали исходно и через 30 дней от начала приёма этого препарата. По сравнению с лицами группы плацебо у пациентов, принимавших дапаглифлозин, наблюдали статистически значимое существенное медианное увеличение содержания Klotho и незначительное снижение уровня FGF-23. В ходе логического анализа было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации Klotho и достоверное снижение уровня FGF-23. Таким образом, у пациентов со стабильной HFrEF дапаглифлозин приводил к кратковременному увеличению уровня Klotho и снижению содержания FGF-23 в сыворотке крови [32].

Фактор роста фибробластов 23 при хронической сердечной недостаточности

FGF23 является фосфотропным гормоном, который, наряду с FGF19 и FGF21, принадлежит к подсемейству эндокринных FGF [33, 34]. Молекулярная масса FGF23 составляет 32 кДа; ген *FGF23* расположен на хромосоме 12, состоит из 3 экзонов, кодирующих белок, состоящий из 251 аминокислот [34, 35]. FGF23 секретируется в основном остеоцитами для поддержания фосфатного и минерального гомеостаза [36]. Его физиологическое влияние на функции почек опосредовано связыванием с FGFR1 в клетках проксимальных канальцев в присутствии его кофактора Klotho. Этот комплекс индуцирует внутриклеточную активацию сигнализации MAPK, что приводит к усилению почечной экскреции фосфатов и снижению синтеза 1,25-дигидроксивитамина D [37]. FGF23 лишь минимально экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, иммунной, репродуктивной и сердечно-сосудистой системе у здоровых взрослых [38–40]. Показано, что при патологических состояниях интенсивность экспрессии FGF23 чрезмерно усиливается в костях, сердце, печени и почках [38–40].

Экспериментальные исследования показали, что FGF23 способствует гипертрофии сердца при участии зависимой от рецептора FGF4 активации PLC γ /KN (кальциневрин) / NFAT (активированный ядерный фактор T-клеток) независимо от его корцептора Klotho [41]. Экспрессия FGF23 значимо усиливается при ремоделировании сердца и при СН независимо от сохранённой или сниженной функции почек [40]. FGF23 может стимулировать профибротические факторы в миоцитах, индуцируя связанные с фиброзом пути [40]. FGF23 напрямую индуцирует прогипертрофические гены и способствует прогрессированию гипертрофии ЛЖ ауто- и паракринным образом [40].

Исследование M. Liu и соавт. [42] было направлено на оценку связи между FGF23 и риском развития ССЗ в общей популяции. В анализ включили 29 проспективных исследований (135 576 участников). Анализ категорий в общей популяции показал, что повышенные уровни FGF23 были связаны с высоким риском инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, СН, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), сердечно-сосудистой и общей смертностью. Удвоение концентрации FGF23 также оказалось ассоциировано с повышенным риском ИМ, инсульта, СН, неблагоприятных ССС, сердечно-сосудистой и общей смертностью [42].

G. Vergaro и соавт. [43] изучали клинические корреляты и прогностическую ценность интактного FGF23 (iFGF23) у пациентов с СН. Пациенты со стабильной СН и ФВ ЛЖ <50% были проспективно включены в исследование (150 человек, 82% мужчин, средний возраст 65 лет). 1-й, 2-й и 3-й тертиль iFGF23 составили <35,2, 35,2–50,9 и >50,9 пг/мл соответственно. ФВ ЛЖ снижалась от 1-го до 3-го тертиля iFGF23 ($p=0,014$). Уровень предшественника

BNP (NT-proBNP) увеличивался от 1-го к 3-му тертилю ($p=0,001$), тогда как пиковое потребление кислорода снижалось ($p <0,001$). У 35 (23%) пациентов зафиксировали первичную (смерть по любой причине или госпитализация по поводу СН через 5 лет), а у 26 (17%) — вторичную конечную точку (смерть по любой причине через 5 лет). При многофакторном анализе iFGF23 независимо предсказал первичную конечную точку помимо возраста, пола и ФВ ЛЖ (HR=4,6, 95% CI 2,1–10,3; $p <0,001$), возраста, пола и расчётной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ; HR=4,1 95% CI 1,6–10,3; $p=0,003$), а также возраста, пола и NT-proBNP (OR=3,6, 95% ДИ 1,6–8,2; $p=0,002$). Таким образом, iFGF23 связан с тяжестью заболевания и его исходом у этой категории больных [43].

B. Von Jeinsen и соавт. [44] изучали уровни FGF-23, измеренные в костном мозге (FGF23-BM) и в периферической крови (FGF23-P) у пациентов с ХСН. Исследователи определили содержание FGF23-P и FGF23-BM у 203 пациентов с ХСН (85% мужчин, средний возраст 61,3 года) с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (контрольная группа — 48 здоровых людей, из них 48% мужчин, средний возраст 39,2 года). Медиана наблюдения составила 1673 дня. Уровни FGF23-P (медиана 60,3 vs 22,0 ЕД/мл; $p <0,001$) и FGF23-BM (медиана 130,7 vs 93,1 ЕД/мл; $p <0,001$) оказались выше у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Концентрация FGF23-BM была значительно выше, чем FGF23-P как у пациентов с ХСН, так и у здоровых людей ($p <0,001$). FGF23-P и FGF23-BM оказались значимо связаны с ФВ ЛЖ ($r=-0,37$ и $r=-0,33$ соответственно), NT-proBNP ($r=0,57$ и $r=0,6$ соответственно), тяжестью СН ($r=0,28$ и $r=0,25$ соответственно) и pСКФ ($r=-0,43$ и $r=-0,41$ соответственно; для всех показателей $p <0,001$) и были независимо ассоциированы со смертностью от всех причин [44].

В проспективном когортном исследовании R. Elzaat и соавт. [45] оценивали прогностическую ценность FGF23 у детей с ХСН (40 пациентов и 20 здоровых детей контрольной группы). Тяжесть симптомов оценивали согласно классификации ХСН у детей в модификации по Ross. Пациентов наблюдали в течение 12 мес. У пациентов с ХСН уровень FGF23 был значительно выше по сравнению с контрольной группой ($355,68 \pm 97,27$ и $60,20 \pm 11,04$ пг/мл соответственно; $p <0,001$). За период наблюдения 3 пациента умерли и 11 были госпитализированы по поводу СН. По сравнению с пациентами со стабильным течением СН у этих 14 пациентов наблюдали значительно более высокие концентрации FGF23 ($320,04 \pm 89,56$ и $421,86 \pm 75,50$ пг/мл соответственно; $p <0,001$). Уровень FGF23 положительно коррелировал с содержанием NT-proBNP и конечным диастолическим диаметром левого желудочка (КДР ЛЖ) и отрицательно коррелировал с ФВ ЛЖ. Способность FGF23 предсказывать неблагоприятные ССС оценивали при помощи ROC-анализа. Оптимальная точка отсечения составила 375 пг/мл с чувствительностью 85,71%, специфичностью 84,62%, положительной прогностической ценностью 75,0, отрицательной прогностической ценностью 91,7 и

площадью под кривой $AUC=0,878$. Многовариантный регрессионный анализ продемонстрировал, что FGF23 выступил единственным независимым предиктором ухудшения клинического состояния у лиц детского возраста, страдающих ХСН [45].

C. Roy и соавт. [46] определяли концентрации FGF-23 у пациентов с СНсФВ (HFpEF). Обследовали 143 пациента с HFpEF (78±8 лет, 61% пациентов женского пола) и 31 человека контрольной группы того же возраста и пола. Медиана FGF-23 оказалась значительно выше у пациентов с HFpEF по сравнению с контрольной группой [247 (115; 548) vs 61 (51; 68) ЕД/мл, $p < 0,001$]. Среди пациентов с HFpEF более высокие концентрации FGF-23 были связаны с женским полом, более высокой частотой фибрилляции предсердий (ФП), более низким уровнем гемоглобина, худшей функцией почек и более высокими концентрациями NT-proBNP (для всех показателей $p < 0,05$). FGF-23 оказался сильным предиктором развития неблагоприятных ССС [46].

В исследование F. Hofer и соавт. [47] были проспективно включены пациенты, перенёвшие плановое аортокоронарное шунтирование и/или операцию на сердечном клапане. Концентрации FGF23 в плазме крови оценивали перед операцией. В исследование вошёл 451 пациент (средний возраст 70 лет, 28,8% женщин), которых наблюдали в течение в среднем 3,9 года. У лиц с более высокими квартилями FGF23 более часто имели место неблагоприятные ССС (1-й квартиль — 7,1%, 2-й — 8,6%, 3-й — 15,1%, 4-й — 34,3%). FGF23 оказался независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти, развития ХСН и послеоперационной ФП у лиц, перенёвших операцию на сердце. Учитывая индивидуализированную оценку риска, рутинная предоперационная оценка FGF23 может улучшить выявление пациентов с высоким риском неблагоприятных ССС [47].

S. Binnenmars и соавт. [48] оценивали связь FGF23 с развитием впервые возникшей СНнФВ или СНсФВ в большой проспективной популяционной когорте. Было обследовано 6830 участников (в возрасте $53,8 \pm 12,1$ года, 49,7% мужчин). Ферритин (стандартизованный β -коэффициент = -0,24; $p < 0,001$) и рСКФ (стандартизованный β -коэффициент = -0,13; $p < 0,001$) оказались самыми сильными независимыми коррелятами FGF23. После периода наблюдения с медианой 7,4 (интерквартильный размах 6,9–7,9) года у 227 (3,3%) человек развилась СН (у 132 — СНнФВ, у 88 — СНсФВ). Более высокий уровень FGF23 был связан с повышенным риском развития СН и с повышенным риском развития СНнФВ. Связь между FGF23 и СНсФВ потеряла статистическую значимость после многофакторной корректировки [48].

Склеростин при хронической сердечной недостаточности

Склеростин — белок костной ткани человека, кодируемый геном *SOST*, расположенным на хромосоме 17 в области 17q12–q21 [49, 50]. Склеростин принадлежит к семейству

антагонистов костного морфогенетического белка (BMP) и участвует в процессах костеобразования [49, 50]. В гене *SOST* идентифицировано несколько регуляторных элементов, ответственных за транскрипцию склеростина в костной ткани [49]. Экспрессия склеростина происходит в почках, печени, поджелудочной железе и сердце, но в основном он вырабатывается в костной ткани зрелыми остеоцитами [49, 50]. Секретия склеростина приводит к снижению костеобразования, поскольку ингибируется активация остеобластов и подавляется костный обмен [18]. Склеростин ингибирует канонический сигнальный путь Wnt посредством его связывания с корецепторами Wnt LRP (рецепторы липопротеинов низкой плотности) 5/6 [51]. Активация канонического сигнального пути Wnt инициируется такими лигандами, как белки Wnt, которые связываются с рецепторами Frizzled (семейство атипичных рецепторов, связанных с G-белком), и их корецепторами, ассоциированными с LRP 5/6. Внутри цитоплазмы происходит ингибирование GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы-3 β), приводящее к накоплению β -катенина, который затем транслоцируется в ядро и индуцирует транскрипцию генов [52, 53]. При участии этого механизма дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток контролируется в пользу остеобластов. Преобладает дифференцировка остеобластов, подавляется апоптоз клеток-предшественников остеобластов, сдерживается хондро-, мио- и адипогенная дифференцировка, что указывает на то, что канонический сигнальный путь Wnt имеет важное значение для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в клетки линии остеобластов [52, 53]. Помимо ингибирования Wnt / β -катенинового пути склеростин может стимулировать секрецию RANKL (рецептор-активатор лиганда ядерного фактора NF- κ B) [54]. Функция склеростина как ингибитора остеогенеза была подтверждена на трансгенных мышах. У мышей с нокаутом склеростина отмечены повышенное костеобразование и высокая прочность костей, в то время как у животных с гиперэкспрессией склеростина наблюдались низкая костная масса и хрупкость костей [50].

Установлено, что гладкомышечные клетки сосудов могут индуцировать фенотипический переход к остеоцитоподобным клеткам, способным экспрессировать типичные остеоцитарные маркёры, включая склеростин в кальцифицирующей среде [56]. Экспрессия склеростина обнаружена в атеросклеротических бляшках, выявлена ассоциация склеростина с кальцификацией сосудов у женщин в менопаузе, с СД, а также с утолщением комплекса интима–медиа [57–60].

R. Sanabria-de la Torre и соавт. (2023) проанализировали связь склеростина с ССЗ и смертностью от них. С этой целью авторы отобрали 11 работ, в которых изучали уровень склеростина в сыворотке крови. В 8 из 11 работ исследовали связь между склеростинем и ССЗ: в 4 обнаружена положительная, в 2 — отрицательная связь, ещё в 2 связи не установлено. В 5 из 11 работ, включённых в исследование, оценивали сердечно-сосудистую смертность: в 3 обнаружена положительная, в 1 — отрицательная

связь, ещё в 1 связи не установлено. Исследователи не обнаружили достаточных результатов, чтобы продемонстрировать ассоциации между повышенными уровнями склеростина и развитием ССЗ и/или сердечно-сосудистой смертности в общей популяции из-за неоднородности результатов. Однако, по-видимому, существует тенденция рассматривать повышенное содержание склеростина в качестве фактора риска как развития ССЗ, так и сердечно-сосудистой смертности в определённых субпопуляциях. Дальнейшие исследования в этой области помогут устранить несоответствия, установленные в ходе настоящей работы, и позволят использовать склеростин в качестве диагностического и прогностического биологического маркера в будущем [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в области изучения новых лабораторных биологических маркеров должны помочь в ранней

диагностике и подборе более эффективной терапии пациентам кардиологического профиля. Анализ биомаркеров основательно занял свою нишу в онкологии, однако применение их в области ССЗ пребывает лишь в состоянии зарождения. В настоящее время имеются доступные современные технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Исследования, посвящённые изучению белка Klotho, FGF-23 и склеростина, указывают на потенциально диагностическую и прогностическую значимость их анализа у пациентов с ХСН. Комбинация Klotho, FGF-23 и склеростина с другими маркерами, возможно, повысит их диагностическое и прогностическое значение. Тем не менее вопросы, связанные с серийным тестированием, в том числе и в условиях мультибиомаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Алиева — создание идеи рукописи, поиск источников литературы, написание статьи, окончательное редактирование текста рукописи; Е.В. Резник — кооперация авторского состава, редактирование текста рукописи; И.А. Котикова — поиск источников литературы; И.Г. Никитин — научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. A.M. Alieva — conception, search for literary sources, text writing, and final editing of the manuscript; E.V. Reznik — collaboration of authors, text editing; I.A. Kotikova — search for literary sources; I.G. Nikitin — scientific advice, approval of the final manuscript.

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Riccardi M., Sammartino A., Piepoli M., et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future // ESC Heart Fail. 2022. Vol. 9, N 6. P. 3667–3693. doi: 10.1002/ehf2.14257. Erratum in: ESC Heart Fail. 2023. Vol. 10, N 3. P. 2143.
2. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 1. С. 45–51. EDN: HGTYXS
3. Bozkurt B., Coats A., 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 // J Card Fail. 2021. S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. Epub ahead of print.
4. Szlagor M., Dybiec J., Mlynarska E., et al. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 3. P. 2988. doi: 10.3390/ijms24032988
5. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды — маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности // Креативная кардиология. 2007. № 1–2. С. 126–136. EDN: KAOPTV
6. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // Nature. 1997. Vol. 390, N 6655. P. 45–51. doi: 10.1038/36285
7. 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
8. Liu Y., Chen M. Emerging role of α -Klotho in energy metabolism and cardiometabolic diseases // Diabetes Metab Syndr. 2023. Vol. 17, N 10. P. 102854. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102854
9. Prud'homme G., Kurt M., Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations // Front Aging. 2022. N 3. P. 931331. doi: 10.3389/fragi.2022.931331
10. Tobias J. Sclerostin and Cardiovascular Disease // Curr Osteoporos Rep. 2023. Vol. 21, N 5. P. 519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w
11. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases // Biomed Res Int. 2018. N 2018. P. 5171945.

- doi: 10.1155/2018/5171945. Erratum in: *Biomed Res Int*. 2020. N 2020. P. 1463925.
- 12.** Алиева А.М., Пинчук Т.В., Кисляков В.А., и др. Фактор роста фибробластов (FGF23) — новый биологический маркер при сердечной недостаточности // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2022. № 1. С. 59–65. doi: 10.26269/pygh-k050
- 13.** Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease // *Nat Rev Nephrol*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3
- 14.** Thomas S., Li Q., Faul C. Fibroblast growth factor 23, klotho and heparin // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023. Vol. 32, N 4. P. 313–323. doi: 10.1097/MNH.0000000000000895
- 15.** Chen G., Liu Y., Goetz R., et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signaling // *Nature*. 2018. Vol. 553, N 7689. P. 461–466. doi: 10.1038/nature25451
- 16.** Ranjbar N., Raeisi M., Barzegar M., et al. The possible anti-seizure properties of Klotho // *Brain Res*. 2023. N 1820. P. 148555. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148555
- 17.** Masuda H., Chikuda H., Suga T., et al. Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible klotho gene expression in klotho mutant mice // *Mech Ageing Dev*. 2005. Vol. 126, N 12. P. 1274–1283. doi: 10.1016/j.mad.2005.07.007
- 18.** Espuch-Oliver A., Vazquez-Lorente H., Jurado-Fasoli L., et al. Reference Values of Soluble α -Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18–85 Years // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 9. P. 2415. doi: 10.3390/jcm11092415
- 19.** Kresovich J., Bulka C. Low serum klotho associated with all-cause mortality among a nationally representative sample of American adults // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022. Vol. 3, N 3. P. 452–456. doi: 10.1093/gerona/glab308
- 20.** Li L., Liu W., Mao Q., et al. Klotho Ameliorates Vascular Calcification via Promoting Autophagy // *Oxid Med Cell Longev*. 2022. N 2022. P. 7192507. doi: 10.1155/2022/7192507
- 21.** Mencke R., Hillebrands J; NIGRAM consortium. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology // *Ageing Res Rev*. 2017. N 35. P. 124–146. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.001
- 22.** Wang Y., Wang K., Bao Y., et al. The serum soluble Klotho alleviates cardiac aging and regulates M2a/M2c macrophage polarization via inhibiting TLR4/Myd88/NF- κ B pathway // *Tissue Cell*. 2022. N 76. P. 101812. doi: 10.1016/j.tice.2022.101812
- 23.** Li X., Zhai Y., Yao Q., et al. Up-regulation of Myocardial Klotho Expression to Promote Cardiac Functional Recovery in Old Mice following Endotoxemia // *Res Sq [Preprint]*. 2023. rs.3.rs-2949854. doi: 10.21203/rs.3.rs-2949854/v1
- 24.** Ding J., Tang Q., Luo B., et al. Klotho inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and dysfunction in mice through suppression of transforming growth factor- β 1 signaling pathway // *Eur J Pharmacol*. 2019. N 859. P. 172549. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172549
- 25.** Wang K., Li Z., Li Y., et al. Cardioprotection of Klotho against myocardial infarction-induced heart failure through inducing autophagy // *Mech Ageing Dev*. 2022. N 207. P. 111714. doi: 10.1016/j.mad.2022.111714
- 26.** Kamel S., Baky N., Karkeet R., et al. Astaxanthin extenuates the inhibition of aldehyde dehydrogenase and Klotho protein expression in cyclophosphamide-induced acute cardiomyopathic rat model // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022. Vol. 49, N 2. P. 291–301. doi: 10.1111/1440-1681.13598
- 27.** Zhuang X., Sun X., Zhou H., et al. Klotho attenuated Doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial dysfunction // *Mech Ageing Dev*. 2021. N 195. P. 111442. doi: 10.1016/j.mad.2021.111442
- 28.** Chen W. Soluble Alpha-Klotho Alleviates Cardiac Fibrosis without Altering Cardiomyocytes Renewal // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 6. P. 2186. doi: 10.3390/ijms21062186
- 29.** Xiong X., Wang G., Wang Y., et al. Klotho protects against aged myocardial cells by attenuating ferroptosis // *Exp Gerontol*. 2023. N 175. P. 112157. doi: 10.1016/j.exger.2023.112157
- 30.** Cai J., Zhang L., Chen C., et al. Association between serum Klotho concentration and heart failure in adults, a cross-sectional study from NHANES 2007–2016 // *Int J Cardiol*. 2023. N 370. P. 236–243. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.11.010
- 31.** Luo W., Wei N., Sun Z., Gong Y. Association between serum α -klotho level and the prevalence of heart failure in the general population // *Cardiovasc J Afr*. 2023. N 34. P. 1–6. doi: 10.5830/CVJA-2023-042. Epub ahead of print.
- 32.** Mora-Fernandez C., Perez A., Mollar A., et al. Short-term changes in klotho and FGF23 in heart failure with reduced ejection fraction—a substudy of the DAPA-VO2 study // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 10. P. 1242108. doi: 10.3389/fcvm.2023.1242108
- 33.** Nakano T., Kishimoto H., Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. N 14. P. 1059179. doi: 10.3389/fendo.2023.1059179
- 34.** Agoro R., White K. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions // *Nat Rev Nephrol*. 2023. Vol. 19, N 3. P. 185–193. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x
- 35.** Garcia-Fernandez N., Lavilla J., Martín P., et al. Increased fibroblast growth factor 23 in heart failure: biomarker, mechanism, or both? // *Am J Hypertens*. 2019. Vol. 32, N 1. P. 15–17. doi: 10.1093/ajh/hpy153
- 36.** Ho B., Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology // *J Mol Endocrinol*. 2022. Vol. 66, N 2. P. R23–R32. doi: 10.1530/JME-20-0178
- 37.** Suzuki Y., Kuzina E., An S., et al. FGF23 contains two distinct high-affinity binding sites enabling bivalent interactions with α -Klotho // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. Vol. 117, N 50. P. 31800–31807. doi: 10.1073/pnas.2018554117
- 38.** Cipriani C., Minisola S., Colangelo L., et al. FGF23 functions and disease // *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022. Vol. 47, N 4. P. 437–448. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03378-2
- 39.** Dastghaib S., Koohpeyma F., Shams M., et al. New concepts in regulation and function of the FGF23 // *Clin Exp Med*. 2023. Vol. 23, N 4. P. 1055–1066. doi: 10.1007/s10238-022-00844-x
- 40.** Leifheit-Nestler M., Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. N 9. P. 278. doi: 10.3389/fendo.2018.00278
- 41.** Grabner A., Amaral A., Schramm K., et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy // *Cell Metab*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 1020–1032. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
- 42.** Liu M., Xia P., Tan Z., et al. Fibroblast growth factor-23 and the risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: A systematic review and dose-response meta-analysis // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 989574. doi: 10.3389/fcvm.2022.989574
- 43.** Vergaro G., Del Franco A., Aimo A., et al. Intact fibroblast growth factor 23 in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction // *BMC Cardiovasc Disord*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 433. doi: 10.1186/s12872-023-03441-2
- 44.** von Jeinsen B., Sopova K., Palapias L., et al. Bone marrow and plasma FGF-23 in heart failure patients: novel insights into the

heart-bone axis // *ESC Heart Fail.* 2019. Vol. 6, N 3. P. 536–544. doi: 10.1002/ehf2.12416

45. Elzayat R., Bahbah W., Elzaat R., Elgazzar B. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study // *BMJ Paediatr Open.* 2023. Vol. 7, N 1. P. e001753. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001753

46. Roy C., Lejeune S., Slimani A., et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* 2020. Vol. 7, N 5. P. 2494–2507. doi: 10.1002/ehf2.12816

47. Hofer F., Hammer A., Pailer U., et al. Relationship of Fibroblast Growth Factor 23 With Hospitalization for Heart Failure and Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery // *J Am Heart Assoc.* 2023. Vol. 12, N 5. P. 027875. doi: 10.1161/JAHA.122.027875

48. Binnenmars S., Hoogslag G., Yeung S., et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of New Onset Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction: The PREVEND Study // *J Am Heart Assoc.* 2022. Vol. 11, N 15. P. e024952. doi: 10.1161/JAHA.121.024952

49. Oniszczyk A., Kaczmarek A., Kaczmarek M., et al. Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. N 13. P. 954895. doi: 10.3389/fendo.2022.954895

50. Jaśkiewicz Ł., Chmielewski G., Kuna J., et al. The Role of Sclerostin in Rheumatic Diseases: A Review // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12, N 19. P. 6248. doi: 10.3390/jcm12196248

51. Sanabria-de la Torre R., González-Salvatierra S., Garcia-Fontana C., et al. Exploring the Role of Sclerostin as a Biomarker of Cardiovascular Disease and Mortality: A Scoping Review // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19, N 23. P. 15981. doi: 10.3390/ijerph192315981

52. Vasiliadis E., Evangelopoulos D., Kaspiris A., et al. Sclerostin and Its Involvement in the Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, N 22. P. 5286. doi: 10.3390/jcm10225286

53. Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 22. P. 5525. doi: 10.3390/ijms20225525

54. Tu X., Delgado-Calle J., Condon K.W., et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/ β -catenin signaling in bone // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015. Vol. 112, N 5. P. E478–E486. doi: 10.1073/pnas.1409857112

55. Daniele G., Winnier D., Mari A., et al. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38, N 8. P. 1509–1517. doi: 10.2337/dc14-2989

56. Matsui S., Yasui T., Kasai K., et al. Increase in Circulating Sclerostin at the Early Stage of Menopausal Transition in Japanese Women // *Maturitas.* 2016. N 83. P. 72–77. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.10.001

57. Mackey R., Venkitachalam L., Sutton-Tyrrell K. Calcifications, Arterial Stiffness and Atherosclerosis // *Adv Cardiol.* 2007. N 44. P. 234–244. doi: 10.1159/000096744

58. Sabancilar I., Unsal V., Demir F., et al. Does oxidative status affect serum sclerostin levels in patients with type 2 diabetes mellitus? // *Folia Med (Plovdiv).* 2023. Vol. 65, N 1. P. 46–52. doi: 10.3897/folmed.65.e72953

59. Gollidge J., Thanigaimani S. Role of sclerostin in cardiovascular disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022. Vol. 42, N 7. P. e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635

60. Frysz M., Gergei I., Scharnagl H., et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors // *J Bone Miner Res.* 2022. Vol. 37, N 2. P. 273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467

REFERENCES

1. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):3667–3693. doi: 10.1002/ehf2.14257. Erratum in: *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):2143.

2. Golukhova EZ, Alieva AM. Clinical value of natriuretic peptides detection at the patients with chronic heart failure. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2007;(1):45–51. EDN: HGTYXS

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. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. Epub ahead of print.

4. Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, et al. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2988. doi: 10.3390/ijms24032988

5. Golukhova EZ, Teryaeva NB, Alieva AM. Natriuretic peptides — markers and prognosis factors in chronic heart failure. *Creative Cardiology.* 2007;(1–2):126–136. (In Russ.) EDN: KAOPTV

6. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390(6655):45–51. doi: 10.1038/36285

7. Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, et al. Klotho protein and atherosclerotic cardiovascular diseases: prolonging the thread of life. *Russian Medicine.* 2022;28(5):365–380. doi: 10.17816/medjrf110823

8. Liu Y, Chen M. Emerging role of α -Klotho in energy metabolism and cardiometabolic diseases. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(10):102854. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102854

9. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging.* 2022;(3):931331. doi: 10.3389/fragi.2022.931331

10. Tobias JH. Sclerostin and Cardiovascular Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(5):519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w

11. Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2018;(2018):5171945. doi: 10.1155/2018/5171945. Erratum in: *Biomed Res Int.* 2020;(2020):1463925.

12. Alieva AM, Pinchuk TV, Kislyakov VA, et al. Fibroblast growth factor-23 (fgf23) is a novel biological marker in heart failure. *KMJ.* 2022;(1):59–65. doi: 10.26269/pygh-k050

13. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3

14. Thomas SM, Li Q, Faul C. Fibroblast growth factor 23, klotho and heparin. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(4):313–323. doi: 10.1097/MNH.0000000000000895

15. Chen G, Liu Y, Goetz R, et al. α -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling. *Nature.* 2018;553(7689):461–466. doi: 10.1038/nature25451

16. Ranjbar N, Raeisi M, Barzegar M, et al. The possible anti-seizure properties of Klotho. *Brain Res.* 2023;(1820):148555. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148555

17. Masuda H, Chikuda H, Suga T, et al. Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible klotho gene expression in klotho mutant mice. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(12):1274–1283. doi: 10.1016/j.mad.2005.07.007
18. Espuch-Oliver A, Vázquez-Lorente H, Jurado-Fasoli L, et al. Reference Values of Soluble α -Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18–85 Years. *J Clin Med.* 2022;11(9):2415. doi: 10.3390/jcm11092415
19. Kresovich JK, Bulka CM. Low Serum Klotho Associated With All-cause Mortality Among a Nationally Representative Sample of American Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(3):452–456. doi: 10.1093/gerona/glab308
20. Li L, Liu W, Mao Q, et al. Klotho Ameliorates Vascular Calcification via Promoting Autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;(2022):7192507. doi: 10.1155/2022/7192507
21. Mencke R, Hillebrands JL; NIGRAM consortium. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev.* 2017;(35):124–146. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.001
22. Wang Y, Wang K, Bao Y, et al. The serum soluble Klotho alleviates cardiac aging and regulates M2a/M2c macrophage polarization via inhibiting TLR4/Myd88/NF- κ B pathway. *Tissue Cell.* 2022;(76):101812. doi: 10.1016/j.tice.2022.101812
23. Li X, Zhai Y, Yao Q, et al. Up-regulation of Myocardial Klotho Expression to Promote Cardiac Functional Recovery in Old Mice following Endotoxemia. *Res Sq [Preprint].* 2023:rs.3.rs-2949854. doi: 10.21203/rs.3.rs-2949854/v1
24. Ding J, Tang Q, Luo B, et al. Klotho inhibits angiotensin II-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and dysfunction in mice through suppression of transforming growth factor- β 1 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2019;(859):172549. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172549
25. Wang K, Li Z, Li Y, et al. Cardioprotection of Klotho against myocardial infarction-induced heart failure through inducing autophagy. *Mech Ageing Dev.* 2022;(207):111714. doi: 10.1016/j.mad.2022.111714
26. Kamel SS, Baky NAA, Karkeet RM, et al. Astaxanthin attenuates the inhibition of aldehyde dehydrogenase and Klotho protein expression in cyclophosphamide-induced acute cardiomyopathic rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49(2):291–301. doi: 10.1111/1440-1681.13598
27. Zhuang X, Sun X, Zhou H, et al. Klotho attenuated Doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial dysfunction. *Mech Ageing Dev.* 2021;(195):111442. doi: 10.1016/j.mad.2021.111442
28. Chen WY. Soluble Alpha-Klotho Alleviates Cardiac Fibrosis without Altering Cardiomyocytes Renewal. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2186. doi: 10.3390/ijms21062186
29. Xiong X, Wang G, Wang Y, et al. Klotho protects against aged myocardial cells by attenuating ferroptosis. *Exp Gerontol.* 2023;(175):112157. doi: 10.1016/j.exger.2023.112157
30. Cai J, Zhang L, Chen C, et al. Association between serum Klotho concentration and heart failure in adults, a cross-sectional study from NHANES 2007–2016. *Int J Cardiol.* 2023;(370):236–243. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.11.010
31. Luo W, Wei N, Sun Z, Gong Y. Association between serum α -klotho level and the prevalence of heart failure in the general population. *Cardiovasc J Afr.* 2023;(34):1–6. doi: 10.5830/CVJA-2023-042. Epub ahead of print.
32. Mora-Fernández C, Pérez A, Mollar A, et al. Short-term changes in klotho and FGF23 in heart failure with reduced ejection fraction—a substudy of the DAPA-V02 study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;(10):1242108. doi: 10.3389/fcvm.2023.1242108
33. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;(14):1059179. doi: 10.3389/fendo.2023.1059179
34. Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):185–193. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x
35. Garcia-Fernandez N, Lavilla J, Martín PL, et al. Increased Fibroblast Growth Factor 23 in Heart Failure: Biomarker, Mechanism, or Both? *Am J Hypertens.* 2019;32(1):15–17. doi: 10.1093/ajh/hpy153
36. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol.* 2021;66(2):R23–R32. doi: 10.1530/JME-20-0178
37. Suzuki Y, Kuzina E, An SJ, et al. FGF23 contains two distinct high-affinity binding sites enabling bivalent interactions with α -Klotho. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(50):31800–31807. doi: 10.1073/pnas.2018554117
38. Cipriani C, Minisola S, Colangelo L, et al. FGF23 functions and disease. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022;47(4):437–448. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03378-2
39. Dastghaib S, Koohpeyma F, Shams M, et al. New concepts in regulation and function of the FGF23. *Clin Exp Med.* 2023;23(4):1055–1066. doi: 10.1007/s10238-022-00844-x
40. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;(9):278. doi: 10.3389/fendo.2018.00278
41. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020–1032. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
42. Liu M, Xia P, Tan Z, et al. Fibroblast growth factor-23 and the risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;(9):989574. doi: 10.3389/fcvm.2022.989574
43. Vergaro G, Del Franco A, Aimo A, et al. Intact fibroblast growth factor 23 in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):433. doi: 10.1186/s12872-023-03441-2
44. von Jeinsen B, Sopova K, Palapiés L, et al. Bone marrow and plasma FGF-23 in heart failure patients: novel insights into the heart-bone axis. *ESC Heart Fail.* 2019;6(3):536–544. doi: 10.1002/ehf2.12416
45. Elzayat RS, Bahbah WA, Elzaïat RS, Elgazzar BA. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study. *BMJ Paediatr Open.* 2023;7(1):e001753. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001753
46. Roy C, Lejeune S, Slimani A, et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2494–2507. doi: 10.1002/ehf2.12816
47. Hofer F, Hammer A, Pailer U, et al. Relationship of Fibroblast Growth Factor 23 With Hospitalization for Heart Failure and Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(5):e027875. doi: 10.1161/JAHA.122.027875
48. Binnenmars SH, Hoogslag GE, Yeung SMH, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of New Onset Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction: The PREVENT Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(15):e024952. doi: 10.1161/JAHA.121.024952
49. Oniszczuk A, Kaczmarek A, Kaczmarek M, et al. Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13):954895. doi: 10.3389/fendo.2022.954895
50. Jaśkiewicz Ł, Chmielewski G, Kuna J, et al. The Role of Sclerostin in Rheumatic Diseases: A Review. *J Clin Med.* 2023;12(19):6248. doi: 10.3390/jcm12196248

51. Sanabria-de la Torre R, González-Salvatierra S, García-Fontana C, et al. Exploring the Role of Sclerostin as a Biomarker of Cardiovascular Disease and Mortality: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15981. doi: 10.3390/ijerph192315981
52. Vasiliadis ES, Evangelopoulos DS, Kaspiris A, et al. Sclerostin and Its Involvement in the Pathogenesis of Idiopathic Scoliosis. *J Clin Med*. 2021;10(22):5286. doi: 10.3390/jcm10225286
53. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5525. doi: 10.3390/ijms20225525
54. Tu X, Delgado-Calle J, Condon KW, et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/ β -catenin signaling in bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(5):E478–E486. doi: 10.1073/pnas.1409857112
55. Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1509–1517. doi: 10.2337/dc14-2989
56. Matsui S, Yasui T, Kasai K, et al. Increase in circulating sclerostin at the early stage of menopausal transition in Japanese women. *Maturitas*. 2016;(83):72–77. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.10.001
57. Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv Cardiol*. 2007;(44):234–244. doi: 10.1159/000096744
58. Sabancilar I, Unsal V, Demir F, et al. Does oxidative status affect serum sclerostin levels in patients with type 2 diabetes mellitus? *Folia Med (Plovdiv)*. 2023;65(1):46–52. doi: 10.3897/folmed.65.e72953
59. Golledge J, Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(7):e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635
60. Frysz M, Gergei I, Scharnagl H, et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors. *J Bone Miner Res*. 2022;37(2):273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Амина Магомедовна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Резник Елена Владимировна, д-р мед. наук,
заведующая кафедрой;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Котикова Ирина Александровна, студентка;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova Str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5416-8579;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Elena V. Reznik, MD, Dr. Sci. (Med.), department head;
ORCID: 0000-0001-7479-418X;
eLibrary SPIN: 3494-9080;
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Irina A. Kotikova, student;
ORCID: 0000-0001-5352-8499;
eLibrary SPIN: 1423-7300;
e-mail: kotikova.ia@mail.ru

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1699-0881;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

Нарушения костно-мышечного статуса и ишемическая болезнь сердца — перспективные молекулярные маркёры: обзор литературы

В.Н. Каретникова^{1,2}, А.Г. Неешпапа¹, Е.И. Карпова¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия;

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время появляется всё больше данных о том, что у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, присутствует более высокая вероятность развития такой патологии, как саркопения, остеопения, остеосаркопения, саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение, что, в свою очередь, связано с повышенным риском смертности. Изменения в опорно-двигательном аппарате и жировой ткани оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и, кроме того, являются важной клинической проблемой. Предполагается, что между вышеописанными нарушениями и ишемической болезнью сердца существует патогенетическая связь с возможностью взаимного отягощения. В связи с этим поиск актуальных и точных маркёров, отражающих тяжесть и характеризующих прогноз комплекса патологических состояний, необходим на фоне увеличения доли коморбидных пациентов в общей популяции. В статье рассмотрены основные понятия возрастных нарушений состава тела и молекулярные маркёры с акцентом на новые и потенциально перспективные, которые могли бы помочь в выявлении, оценке степени тяжести и прогнозировании атеросклероза, включая ишемическую болезнь сердца, и различных нарушений костно-мышечного гомеостаза, отражающих общность их патогенеза.

Ключевые слова: саркопения; остеопения; остеосаркопения; остеосаркопеническое ожирение; саркопеническое ожирение; ишемическая болезнь сердца; современные маркёры диагностики.

Как цитировать:

Каретникова В.Н., Неешпапа А.Г., Карпова Е.И., Барбараш О.Л. Нарушения костно-мышечного статуса и ишемическая болезнь сердца — перспективные молекулярные маркёры: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т 15, № 1. С. 55–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

Musculoskeletal disorders and coronary artery disease — promising molecular markers: literature review

Viktoriya N. Karetnikova^{1,2}, Anastasiya G. Neeshpapa¹, Evgenia I. Karpova¹, Olga L. Barbarash^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Currently, increasing evidence shows that people with cardiovascular diseases, including coronary heart disease, have a higher risk of developing pathologies such as sarcopenia, osteopenia, osteosarcopenia, sarcopenic, and osteosarcopenic obesity, which is associated with increased mortality risk. Musculoskeletal and adipose tissue changes have significantly affected the quality of life of patients and are important clinical problems. It is assumed that between the aforementioned disorders and coronary heart disease, a pathogenetic connection with the possibility of mutual aggravation exists. Accordingly, the search for relevant and accurate markers that reflect the severity and characterize the prognosis of a complex of pathological conditions is necessary given the increased proportion of patients in the general population with comorbidities. The article reviews the basic concepts of age-related disorders of body composition and molecular markers and emphasizes on new and potentially promising ones. The results can help in identifying and assessing the severity and prognosis of atherosclerosis, including coronary heart disease, and various disorders of musculoskeletal homeostasis, which reflects the commonality of their pathogenesis.

Keywords: sarcopenia; osteopenia; osteosarcopenia; osteosarcopenic obesity; sarcopenic obesity; coronary heart disease; modern diagnostic markers.

To cite this article:

Karetnikova VN, Neeshpapa AG, Karpova EI, Barbarash OL. Musculoskeletal disorders and coronary artery disease — promising molecular markers: literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(1):55–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS624809>

Received: 19.12.2023

Accepted: 26.02.2024

Published online: 29.02.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также костно-мышечных нарушений, является возраст. При этом состояние здоровья людей может значительно отличаться, несмотря на одно и то же число прожитых лет [1]. В течение жизни, как правило, происходит снижение степени физической активности человека, что ассоциируется с некоторыми хроническими заболеваниями, постепенным снижением костной и мышечной массы и увеличением доли жировой ткани в составе тела [2]. Изменения в опорно-двигательном аппарате оказывают серьёзное влияние на качество жизни и представляют собой важную клиническую проблему, поскольку вызывают метаболические изменения, включающие снижение выработки анаболических гормонов, нарушение резистентности к инсулину, потенцируют развитие воспаления и разнообразные клинические проявления, взаимосвязанные с этими состояниями [3]. По сравнению с общей популяцией, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), имеют более высокую распространённость саркопении [4], остеопении, ожирения и их сочетаний, что связано с повышенным риском смертности [5].

Существует необходимость комплексного подхода к изучению изменений состава тела, приводящих к различным вариантам нарушений баланса костно-мышечной и жировой ткани [саркопении, остеопении, остеосаркопении (ОС), саркопеническое (СО) и остеосаркопеническое ожирение (ОСО)], а также к ИБС. Многие диагностические молекулярные маркеры характеризуются спорной чувствительностью и специфичностью. Учитывая многофакториальность вышеназванных патологий и наличие общих звеньев патогенеза, в настоящей статье рассмотрены потенциально универсальные диагностические и прогностические маркеры.

Цель работы — рассмотреть роль современных маркеров нарушения костно-мышечного гомеостаза (саркопении, остеопении, саркопенического и остеосаркопенического ожирения), оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Проведён поиск в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Google Scholar, eLibrary по следующим ключевым словам: «sarcopenia», «osteopenia», «osteosarcopenia», «osteosarcopenic obesity», «sarcopenic obesity», «coronary heart disease», «modern diagnostic markers», «саркопения», «остеопения», «остеосаркопения», «остеосаркопеническое ожирение», «ишемическая болезнь сердца». Поиск осуществлён за период с января 2010 по ноябрь 2023 гг. (глубина поиска составила 13 лет). Выполнен анализ 220 источников литературы (обзоры литературы, метаанализы, статьи, согласительные

документы), из которых 77 было включено в настоящий обзор, 143 — исключено вследствие малой выборки пациентов, включённых в исследование, или неполного соответствия материала тематике статьи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь нарушений костно-мышечного и жирового статуса и ишемической болезни сердца

Саркопения

Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, падения, переломы, низкое качество жизни и смерть. Определение термина дано в 2010 году рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People, EWGSOP). К 2018 году было принято решение о необходимости обновления определения саркопении (EWGSOP2) с расстановкой акцента на снижении мышечной силы, а не массы (EWGSOP) в качестве доминирующего критерия при постановке диагноза: «Саркопения» [6]. В связи с увеличением продолжительности жизни населения саркопения становится серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире. По сравнению с популяцией в целом, распространённость саркопении ещё выше у категории пожилых пациентов с ССЗ. Нарушения функций, выполняемых скелетными мышцами, неизбежно приводят к снижению качества жизни в виде ограничений переносимости физических нагрузок в повседневной жизнедеятельности, а также ассоциированы с повышенным риском смертности у пациентов с кардиологической патологией [7].

Предполагается, что в патогенез саркопении вовлечено множество факторов, которые являются общими и для атерогенеза. Этому есть ряд возможных объяснений: в дополнение к возрастному снижению физической активности, предрасполагающему к развитию обеих патологий, молекулярные механизмы (до конца не установленные к настоящему времени), составляющие основу этих патологических состояний, имеют общие пути, связанные с собственно старением, резистентностью к инсулину, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, хроническим воспалением, неполноценным питанием, нарушениями в выработке половых гормонов, снижением кровоснабжения мышц. Основой для прогрессирования саркопении при атеросклерозе служат механизмы, включающие атрофию и изменения структуры волокон скелетных мышц, вызванные снижением перфузии, усугубляющиеся в том числе из-за снижения двигательной активности на фоне кардиологической патологии [7, 8]. Также существует гипотеза о том, что саркопения ведёт к

прогрессированию атеросклероза за счёт снижения содержания миокинов, которые представляют собой цитокины, высвобождаемые из мышечных волокон при сокращении мышц, и способствуют нормальной функции эндотелия, а также обладают противовоспалительными эффектами и улучшают метаболизм глюкозы и липидов [7, 8]. Следствием снижения степени силы и массы скелетных мышц является убыль концентрации миокинов, что в итоге может способствовать прогрессированию атеросклероза. Резюмируя вышеописанные данные, можно сделать вывод о том, что между саркопенией и атеросклерозом существует патогенетический паттерн [7]. Саркопения связана с возникновением ИБС у пожилых людей и дальнейшим неблагоприятным прогнозом, являясь, по данным ряда исследований, независимым предиктором сердечно-сосудистого риска, имеющим связь с возрастом. Также отмечено неблагоприятное прогностическое влияние саркопении у пожилых пациентов при чрескожном коронарном вмешательстве [8]. Кроме того, пожилые люди с ИБС и саркопенией характеризуются сокращением продолжительности жизни и большим числом повторных внеплановых визитов к врачам [4].

Остеопения

Остеопения — это снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), является переходной стадией от нормы к остеопорозу. Раннее выявление пациентов с остеопенией имеет большое значение для профилактики и лечения остеопороза [9]. Доказано, что у лиц с низкой МПКТ заболеваемость и смертность от ИБС выше независимо от возраста или наличия традиционных факторов риска развития ССЗ [10]. Нарушение МПКТ и ССЗ, как и вышеописанная саркопения, имеют общие факторы риска, основными из которых являются возраст и малоподвижный образ жизни. Обнаружено, что распространённые ССЗ и субклинический атеросклероз связаны с низкой МПКТ и повышенным риском возникновения переломов. Аналогичным образом низкая МПКТ ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском. Эту взаимосвязь часто рассматривают как результат старения, однако существуют данные, свидетельствующие о прямой связи этих патологий, которая не зависит от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и возраста, а экспериментальные исследования указывают на общие патогенетические звенья с участием факторов, влияющих на метаболизм костной ткани [11].

Остеосаркопения

Сарко- и остеопения — заболевания, которые объединены общим механизмом развития, а также факторами риска. Существует так называемая концепция костно-мышечной единицы, которая базируется на том, что мио- и остеогенез — 2 процесса, ассоциированные между собой таким образом, что изменения в одном из них приводят к патологическим изменениям в другом.

В связи с этим в 2009 году Б. Бюрингом и Н. Бинкли был предложен новый термин, называемый «остеосаркопенией» [12]. ОС — состояние, снижающее качество жизни, сопряжённое со значительными затратами для здравоохранения во всём мире. Уменьшение костной и мышечной массы имеет общие пути в патогенезе, основными из которых являются:

- 1) механические воздействия (физическая активность имеет существенное значение для здоровья костей и мышц, а её отсутствие, напротив, приводит к атрофии обеих тканей);
- 2) биохимические факторы (гормоны, включая половые, витамин D и другие биологически активные вещества, секретируемые мышцами и костями);
- 3) генетическая предрасположенность;
- 4) несбалансированная диета (с низким содержанием витамина D и белка).

Сарко- и остеопения вне зависимости друг от друга связаны с хрупкостью, переломами, падениями и смертностью, а в совокупности (в виде ОС) — ассоциированы с ещё более высоким риском падений, переломов (в 3,5 раза) и приводят к худшему прогнозу. Заслуживает внимания тот факт, что в течение многих лет остеопения/остеопороз считались женскими гендерными заболеваниями, но мужской остеопороз тоже существует, однако он зачастую недооценён: реже диагностируется и реже подвергается необходимой терапии [13].

В целом большинство сердечно-сосудистых событий — это результат последствий атеросклероза, в котором важную роль играет эндотелиальная дисфункция. Кальцификация сосудов, ранее считавшаяся пассивным следствием атеросклероза, в настоящее время признана важным и независимым фактором риска ССЗ. В течение многих лет считалось, что остеопороз и ССЗ являются независимыми хроническими заболеваниями, распространённость которых увеличивается с возрастом. В настоящее время существуют данные о том, что люди с остеопорозом имеют повышенный риск развития тяжёлого атеросклероза, кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений [15]. Кроме того, в нескольких исследованиях (как *in vitro*, так и на животных моделях) было подчёркнуто, что процесс кальцификации сердечных клапанов, по видимому, аналогичен процессу кальцификации костной ткани [14]. Помимо взаимосвязи остеопении с ССЗ, появляются всё новые доказательства того, что люди с саркопенией имеют повышенный риск развития ССЗ [15]. Различают первичную и вторичную саркопению. Саркопения, являющаяся следствием длительных периодов иммобилизации, хронических неинфекционных заболеваний, дефицитов на фоне неполноценной диеты, является вторичной. К примеру вторичной саркопении можно отнести СО [16].

Саркопеническое ожирение

СО — это клиническое и функциональное состояние, при котором отмечаются сочетание избытка жировой

ткани в организме (более 25% — у мужчин и более 35% — у женщин) и саркопении [16]. Саркопения может способствовать атерогенезу из-за относительного увеличения жировой массы в ответ на потерю мышечной и замену миоцитов адипоцитами. Следовательно, СО оказывает ещё более негативное влияние на метаболические заболевания, ССЗ и смертность по сравнению с изолированным ожирением или саркопенией. Исследований, изучающих СО в качестве маркера риска развития ИБС, по-прежнему мало [17], и далеко не все результаты этих исследований однозначны: часть из них демонстрирует существенную роль СО во влиянии на неблагоприятный прогноз у пациентов с ИБС [18, 19], тогда как другая часть подобной связи не отмечает [20].

Остеосаркопеническое ожирение

Наиболее неблагоприятной комбинацией патологических изменений костной, мышечной и жировой ткани является ОСО: одновременное снижение МПКТ, мышечной силы и массы и увеличение объёма жировой ткани. Хотя термин «ожирение» может включать высокий индекс массы тела в контексте как СО, так и ОСО, применительно к этому состоянию он в большей степени относится и к изолированному локальному увеличению количества жировой ткани в костях и мышцах, а также к гипертрофии адипоцитов в белой жировой ткани [17, 21]. Таким образом, в ОСО вносит свой вклад не только классическая концепция высокого индекса массы тела, но и эктопическое и условно называемое «скрытое» ожирение, что не всегда было очевидным. Ожирение (общее) и локальная инфильтрация жира в костной и мышечной ткани ассоциированы с негативными последствиями в виде уменьшения мышечной массы и МПКТ вследствие повышения концентрации провоспалительных цитокинов и других эндокринных медиаторов, разрушающих кости и мышцы. Остеопения/остеопороз, саркопения и избыточная масса тела/ожирение ранее считались отдельными клиническими состояниями и редко изучались вместе, но современные достижения в исследованиях состава тела указывают на достаточные доказательства для установления патофизиологической основы синдрома ОСО вследствие перекрёстного взаимодействия костей, мышц и жира [17, 21].

В связи с мировой тенденцией старения населения и, соответственно, неизбежного роста заболеваемости ССЗ, также ожидаемо увеличение числа нарушений костно-мышечной и жировой ткани в различных вариантах сочетаний. Актуальным является поиск новых молекулярных маркеров, связанных с этими патологиями. Метаболические и сердечно-сосудистые риски тесно связаны со старением, старение — с атеросклеротическими заболеваниями и патологией «структурно-мышечной единицы»; современным трендам в медицине соответствует усиление интереса к изучению ассоциированных факторов и взаимосвязанных заболеваний [21].

Перспективные маркёры заболеваний, связанные с изменениями состава тела и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца

Маркёр ST2

Маркёр ST2 — член семейства белков интерлейкина (IL)-1, в настоящее время установлена его роль в качестве суррогатного маркера воспаления. A. Cardoso и соавт. предположили, что эта молекула ассоциирована с возрастными заболеваниями и является потенциальным кандидатом в качестве биомаркера хрупкости [22]. Также известно, что растворимый ST2 служит патофизиологическим медиатором гипертрофии и фиброза миокарда. Растворимая форма ST2 — рецептор-приманка, блокирующий кардиопротекторные эффекты IL-33; высокие уровни ST2 ингибируют активацию каскада, запускаемого взаимодействием лиганда IL-33/ST2, что ведёт к усилению неблагоприятного ремоделирования волокон миокарда, сердечной дисфункции и ухудшению сердечно-сосудистых исходов. Концентрация ST2 значительно повышена у пациентов с сердечной недостаточностью и связана с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом [23]. IL-33/ST2 участвуют в процессах ремоделирования костей, что доказано в ходе экспериментальных исследований. Предполагается, что передача сигналов IL-33/ST2 ассоциирована с остеопротективным эффектом, который предотвращает потерю костной массы в бедренной кости с уменьшением активности остеокластов и стимуляцией функции остеобластов. IL-33 также увеличивает концентрацию антиостеокластогенных цитокинов, препятствующих выработке рецепторов активатора лиганда ядерного фактора κВ и макрофагального колониестимулирующего фактора, таким образом оказывая воздействие на костную ткань непрямыми путями [24]. Высокое содержание ST2 может прогнозировать смертность и риск развития сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (ИМ) без подъёма сегмента ST; Прогностическая роль ST2 у пациентов с хронической ИБС остаётся спорной. Результаты 13-летнего наблюдения в исследовании KAROLA (2014) свидетельствуют о том, что ST2 может быть независимым предиктором смертности у пациентов с хронической ИБС, но не предсказывать нефатальные сердечно-сосудистые события. Итоги Людвигсхафенского исследования показали, что повышенный уровень ST2 — независимый предиктор долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с хронической болезнью коронарных артерий. Тем не менее существуют противоположные данные, подчёркивающие отсутствие взаимосвязи ST2 с хронической ИБС, несмотря на взаимосвязь этого маркера с её острыми формами [25, 26]. Таким образом, ST2 является многообещающим биомаркером в кардиологии, который уже сейчас может помочь в определении прогноза при сердечной недостаточности и острых формах ИБС, а также играет

существенную роль в уменьшении МПКТ. Для определения роли маркера при хронических формах ИБС, а также при нарушениях мышечного статуса требуется проведение уточняющих исследований [27].

Эндотелин-1

Эндотелин-1 (ЕТ-1) — мощный сосудосуживающий пептид, обладающий митогенной и пролиферативной активностью. ЕТ-1 играет ключевую роль в ремоделировании сосудов, индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, а также фиброгенез. Биологическое действие ЕТ-1 включает активацию специфических рецепторов, связанных с G-белком, ЕТА и/или ЕТВ, которые присутствуют не только в клетках сосудов, но и в других органах, включая лёгкие, сердце, почки, кишечник, надпочечники, глаза и головной мозг [28]. Повышенный уровень ЕТ-1 способствует развитию ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, лёгочная артериальная гипертензия и преэклампсия. Распространённый некодирующий вариант последовательности гена регулирует экспрессию EDN1 (кодирующий ЕТ-1) и связан с 5 распространёнными сосудистыми заболеваниями: ИБС, гипертонией, мигренью, расслоением шейных артерий и фибромускулярной дисплазией [29]. Высокие уровни ЕТ-1 обнаруживают при фиброзных заболеваниях, поражающих лёгкие, почки, сердце и кожу. Тем не менее роль ЕТ-1 в развитии фиброза скелетных мышц, старении ещё не определена. Экспериментальное исследование на мышцах мышей E. Alcalde-Estévez (2020) продемонстрировало, что ЕТ-1 опосредованно связан с фиброгенезом и старением; повышение концентрации циркулирующего ЕТ-1 с возрастом определяет потерю мышечной силы. Несмотря на ограниченное количество данных, можно предположить влияние ЕТ-1 на развитие саркопении у лиц пожилого возраста [28]. По данным литературы нами не обнаружены исследования, свидетельствующие о взаимосвязи ЕТ-1 и СО, а также остеопении и ОСО, но, в связи с тем, что эта патология ассоциирована с саркопенией, нельзя исключить влияние ЕТ-1 и на другие сочетанные состояния.

Асимметричный диметиларгинин

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) — эндогенная аминокислота, которая конкурентно ингибирует эндотелиальный синтез оксида азота, обладающий мощным вазодилатирующим эффектом. ADMA вызывает эндотелиальную дисфункцию и является известным фактором риска развития ССЗ: исследования, проведённые среди различных групп населения по всему миру, показали, что уровни ADMA значительно повышены у пациентов с диагнозом ИБС. Высокая концентрация этого маркера прогнозирует увеличение частоты ИМ у пациентов с ранее диагностированной ИБС [30]. Этот маркер рассматривают как важный фактор риска развития ССЗ (в том числе атеросклероза) и заболеваний почек [31]. Доказана взаимосвязь между

содержанием ADMA в крови и физической работоспособностью, мышечной силой и скоростью походки у пожилых людей, что позволяет предположить определённую роль этой аминокислоты и в развитии саркопении. Исследование M. Yokoro (2023), включившее 144 пациентки, выявило связь маркера с саркопенией и снижением массы скелетных мышц. Именно поэтому снижение показателя ADMA в плазме крови считается важным для профилактики саркопении и хрупкости костей [32]. Эту эндогенную аминокислоту рассматривают как конкурентный ингибитор ферментов синтазы оксида азота. Повышение содержания данного параметра ускоряет окислительный стресс, но снижает выработку оксида азота. Предполагается, что показатель ADMA остаётся стабильным до тех пор, пока он не гидролизован до D-цитруллин и диметиламинов гидролитическим ферментом диметиларгининдиметиламиногидролазой (DDAH). В настоящее время идентифицировано 2 различные изоформы DDAH: DDAH1 и DDAH2. Последние данные свидетельствуют о том, что уровни ADMA в плазме крови в значительной степени связаны с однонуклеотидными полиморфизмами в *DDAH1*, которые способствуют развитию ССЗ и диабета. Полиморфизм гена *DDAH1* связан с повышенной восприимчивостью к ССЗ и, вероятно, с разнообразными метаболическими нарушениями, в том числе в костной системе. Удаление ферментов синтазы оксида азота ведёт к уменьшению числа остеобластов и скорости минерализации. Дефицит DDAH1 ассоциирован с потерей костной массы. *In vivo* повышенное содержание ADMA вызывает потерю костной массы [31]. Таким образом, ADMA является очень перспективным маркером, взаимосвязанным как с кардиологической патологией, так и с патологией костной, мышечной и жировой ткани.

Тестостерон

Тестостерон — стероидный гормон, главным образом синтезирующийся семенниками, яичниками и корой надпочечников, он стимулирует развитие вторичных половых признаков у мужчин. Низкое содержание тестостерона связано со гипотрофией мышц и нарушениями их функции. В британском исследовании F. Petermann-Rocha с участием 396 707 человек (68,8% женщин в возрасте от 38 до 73 лет) более высокие концентрации тестостерона были связаны с саркопенией только у женщин [33]. Тестостерон, являясь анаболическим стероидным гормоном, помогает поддерживать нормальную мышечную массу, оказывая влияние на пролиферацию клеток-миосателлитов. Уровни свободного тестостерона в сыворотке крови прогрессивно снижаются с возрастом, это связано с уменьшением массы скелетных мышц у пожилых мужчин и женщин и со снижением мышечной силы и физической активности у пожилых мужчин. Когортное исследование H. Shin (2022) продемонстрировало, что исходно низкие концентрации свободного тестостерона ассоциированы со снижением силы захвата рук у женщин и со снижением пробы на «подтягивание» у мужчин. Механизмы, составляющие

основу половых различий во взаимосвязи между уровнем свободного тестостерона и компонентами саркопении, всё ещё не ясны, поэтому необходимы дальнейшие исследования для изучения роли этого маркера у обоих полов [34]. Гормон выполняет важные физиологические функции, и его дефицит может отрицательно влиять на состояние головного мозга, периферических нервов, мышц, жировой ткани, костей, сердечно-сосудистой системы и в особенности — на мужскую половую и репродуктивную систему. Тестостерон важен для регуляции всех видов обмена веществ и положительно влияет на концентрацию глюкозы, сердечных биомаркеров, рост мышц и адипогенез. Многочисленные исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию между уровнями эндогенного тестостерона и толщиной интимы сонных артерий, брюшного и грудного отдела аорты, что позволяет предположить более высокий риск развития распространённого атеросклероза у мужчин с низким уровнем эндогенного тестостерона. Имеющиеся данные также свидетельствуют о большем риске развития ИБС, связанном с низким уровнем этого гормона и наличием корреляции между тяжестью заболевания и степенью дефицита тестостерона [35]. Физиологический уровень тестостерона благоприятен для сердечно-сосудистой системы мужчин, а его дефицит ассоциирован с неблагоприятным метаболическим профилем и увеличением числа случаев ССЗ [36]. При этом его низкие показатели связаны с ССЗ не только у мужчин, но и у женщин: исследования R.M. Islam (2022) и S. Heinze-Milne (2022) демонстрируют, что женщины в подобных условиях имеют высокий риск развития внезапных сердечно-сосудистых катастроф (например, ИМ) по сравнению с женщинами с более высокими концентрациями тестостерона [37, 38]. Рецептор андрогена присутствует в хондроцитах и остеобластах, но интенсивность экспрессии сильно варьирует в зависимости от возраста и вида костей. Тестостерон действует на остеобласты посредством андрогенного рецептора и, следовательно, может способствовать формированию кости. Кроме того, он оказывает косвенное влияние на метаболизм костей через различные цитокины и факторы роста, а также может повышать интенсивность экспрессии рецепторов андрогена в остеобластах, что приводит к стимулированию их дифференцировки, пролиферации и апоптозу хондроцитов. Однако в эпидемиологических исследованиях взаимосвязь между содержанием тестостерона и развитием остеопороза окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения [39]. Связанное с возрастом снижение концентрации этого гормона идёт параллельно потере мышечной массы тела и увеличению жировой массы, что может приводить к СО [40]. Учитывая влияние тестостерона на МПКТ, нельзя исключить и взаимосвязь с ОСО.

Простатический специфический антиген

Простатический специфический антиген (prostate-specific antigen, PSA) является протеолитическим ферментом семейства калликреинов, который относится к достаточно хорошо

изученному серологическому опухоль-ассоциированному маркеру и в настоящее время традиционно применяется для диагностики заболеваний предстательной железы. Хотя этот маркер, как правило, рассматривают применительно к мужскому полу, при появлении высокочувствительных методов определения концентрации PSA было обнаружено, что не только у мужчин, но и у женщин существуют минорные источники, которые продуцируют этот фермент, в частности секреция PSA возможна тканью молочных желез. В норме у категории здоровых женщин концентрация этого маркера существенно ниже, чем у здоровых мужчин. За экспрессию PSA отвечают стероидные гормоны группы андрогенов [41]. Имеющиеся результаты исследований демонстрируют, что повышение содержания PSA может быть связано не только с патологией предстательной железы, но и с ССЗ вследствие длительных реанимационных мероприятий, после аортокоронарного шунтирования или стентирования коронарных артерий, на фоне кардиогенного шока, а также при снижении эластичности периферических сосудов. Кроме того, существуют данные, демонстрирующие связь между уровнем сыровоточного и свободного PSA, острым коронарным синдромом и распространённостью ИБС [42]. Саркопения признана неблагоприятным прогностическим фактором при различных видах рака, однако причинно-следственные связи между саркопенией и прогрессированием злокачественной опухоли остаются спорными. Атрофия скелетных мышц у пациентов с онкологической патологией указывает на потенциально обратную причинно-следственную связь. В исследовании пациентов с раком простаты J.H. Lee (2021) лица с саркопенией имели более высокую распространённость метастазирования в кости и больший объём опухоли, чем пациенты без саркопении [43]. Исследование PSA в контексте саркопении как у мужчин, так и у женщин может оказаться интересным и перспективным. Этот показатель связан с неспецифическими состояниями, включая общее и абдоминальное ожирение, гипертонию, сахарный диабет и резистентность к инсулину — традиционные факторы риска развития ССЗ. В крупномасштабном когортном исследовании Y. Chang, проведённом на потенциально здоровых корейских мужчинах, авторы установили обратно пропорциональную связь между концентрацией PSA в пределах референтного диапазона и субклиническим коронарным атеросклерозом, а также смертностью от ССЗ, что свидетельствует о его роли как кардиомакера [44].

Ирисин

Ирисин (irisin, IR) — расщеплённая форма белка 5, содержащего домен фибронектина III типа 5, является миокином, который обладает мощной индукцией при физической нагрузке. IR оказывает аутокринное действие, способствуя гипертрофии скелетных мышц, и спасает от вызванного денервацией мышечного истощения. Кроме того, он оказывает благоприятное воздействие на различные ткани и органы, уменьшая в них доли жировой

ткани [45]. Маркёр усиленно вырабатывается и экспрессируется жировой тканью, мышцами при таких состояниях, как ожирение и инсулинорезистентность [46], стимулирует потемнение подкожного белого жира, улучшает когнитивную функцию и синаптическую пластичность, а также опосредованно участвует в функционировании сердечно-сосудистой системы и ремоделировании костей [45]. IR демонстрирует противовоспалительное и антиоксидантное действие, регулирует синтез инсулина и улучшает метаболизм глюкозы и липидов. Нарушение указанных процессов и/или дефицит IR вызывают изменения метаболических реакций, которые затем приводят к ССЗ. Концентрация этого показателя в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом и атеросклерозом ниже, чем у аналогичных больных без атеросклероза, что указывает на его потенциальную роль в мониторинге прогрессирования ССЗ у пациентов с сахарным диабетом. В нескольких исследованиях также обнаружено, что уровень IR в сыворотке крови ниже у пациентов со стабильной ИБС, чем у здоровых людей контрольной группы, что позволяет предполагать его прогностическую роль в отношении исходов ИБС [47].

Концентрация этого маркера в сыворотке крови у пациентов с хроническими ССЗ стабильна, на фоне острого ИМ отмечается её постепенное (в течение 48 ч) снижение, данный факт позволяет рассматривать этот показатель, а также его динамику в качестве потенциального диагностического теста для выявления острого ИМ [47]. В недавнем исследовании M. Zhao результаты показали взаимосвязь саркопении и IR: у пациентов с саркопенией концентрация была меньше, чем у больных без саркопении [48]. Более низкие уровни этого показателя связаны с мышечной слабостью, атрофией и саркопенией. Существует гипотеза о перекрёстной связи между другим миокином — миостатином — и IR, при которой низкие концентрации миостатина способствуют потемнению жировой ткани за счёт повышения концентрации IR [49]. IR воздействует на различные системы организма, включая костную: невысокие его уровни коррелируют со снижением костной массы у людей с сахарным диабетом 2-го типа и с остеопоротическими переломами [50]. В 2014 году было установлено, что IR оказывает анаболическое действие на кости, улучшая остеобластогенез [51] и приводя к увеличению костной массы на животных моделях. Несмотря на все положительные доказательства влияния маркера на метаболизм и объём костной ткани, до сих пор не установлен точный механизм его действия *in vivo* [50]. Миокины секретируются сердечной мышцей, и их уровень изменяется при повреждении миокарда. IR связан со степенью стеноза у всех пациентов с ИБС, поступивших для планового чрескожного коронарного вмешательства: чем значительнее стеноз, тем он ниже. Концентрация его при ИМ также является небольшой в сравнении с группой контроля (пациенты с симптомами ИБС, но без стенозов коронарных артерий), что подтверждает зависимость его секреции от кровоснабжения миокарда [52].

Миостатин

Существует теория, согласно которой саркопения вызвана дисбалансом между факторами, усиливающими и подавляющими мышечный рост, в пользу последних. Миостатин, член семейства β -TGF, подавляет дифференцировку мышц и рост, индуцируя остановку клеточного цикла в клетках-сателлитах и миобластах и ингибируя дифференцировку миобластов посредством подавления экспрессии MyoD / миогенина [49]. Миостатин продуцируется миоцитами и подавляет рост мышечных клеток. Это перспективный маркер-кандидат на отрицательную регуляцию мышечной массы. Его экспрессия при саркопении может быть выявлена только в клетках-сателлитах, а не во всех миоцитах. Установлено, что его концентрация в сыворотке крови увеличивается с возрастом и обратно пропорциональна массе скелетных мышц. Метаболизм миостатина сложен, и его функциональность зависит от различных регуляторных механизмов: активации белка, связывающего рецептор ActRIIB, костный морфогенетический белок-1, а также от взаимодействий с 3 наиболее важными миостатиновыми регуляторными белками — GASP (GDF-ассоциированный сывороточный белок-1), фоллистатином и FLRG (связанный с фоллистатином ген). Физическая активность сопровождается снижением содержания миостатина [53]. Тем не менее взаимосвязь миостатина с саркопенией не до конца изучена: в некоторых исследованиях обнаружена связь между этим миокином и саркопенией [54, 55], тогда как в других ассоциация неясна или присутствует у мужчин, но не у женщин [56]. Существует корреляция между миостатином в сыворотке крови и массой жировой ткани. У пациентов с СО повышенный уровень этого маркера ассоциирован с инсулинорезистентностью [57]. По ряду данных миостатин отрицательно влияет на ремоделирование костей, вызывая катаболическое, резорбтивное действие, усиливая остеокластогенез и подавляя костеобразование [50]. Благодаря своим эффектам, способствующим мышечной атрофии и кахексии, миостатин исследуется как перспективная терапевтическая мишень для предотвращения потери мышечной массы на экспериментальных моделях и пациентах, страдающих различными заболеваниями, приводящими к истощению мышц. Также всё больше данных указывает на то, что миостатин, помимо регуляции роста скелетных мышц, может играть роль во многих физиологических и патологических процессах, таких как ожирение, резистентность к инсулину, ССЗ и заболевания почек. Миостатин экспрессируется кардиомиоцитами при таких патологических состояниях, как ИБС и хроническая сердечная недостаточность, оказывая как местное, так и системное действие, которое главным образом проявляется в развитии кахексии, характеризующейся потерей массы тела и атрофией скелетных мышц. Локальные эффекты на миокард могут выражаться в виде фиброза и гипертрофии [58]. В исследовании P. Oliveira (2022) оценивали связь между концентрацией миостатина в сыворотке крови и госпитальной смертностью, а также

мышечной массой и силой после ИМ. Авторами установлено, что концентрация миостатина в сыворотке крови положительно коррелирует с мышечной массой и силой, а более высокие уровни миостатина связаны со снижением госпитальной смертности у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST [59].

Склеростин

Склеростин — это белок, секретируемый костями (остеоцитами) и подавляющий рост костной ткани. Хотя основная роль склеростина заключается в регулировании костной массы посредством паракринного действия, недавние исследования показали возможное эндокринное воздействие склеростина на жировую ткань, минеральный обмен и кальцификацию сосудов. Существуют данные, демонстрирующие влияние склеростина на мышечный метаболизм. Результаты нескольких корейских исследований — S.H. Ahn (2022), J.A. Kim (2019) — свидетельствуют об ассоциации более высокого содержания склеростина в сыворотке крови с более низкой мышечной массой и слабой мышечной силой у корейских пожилых людей [60, 61]. Взаимосвязь между костями и жиром предполагает, что может существовать связь между склеростином и адипокинами, гормонами жировой ткани. В настоящее время сведения об этом маркёре весьма ограничены. В анализе M. Courtalin (2023) не обнаружено взаимосвязи между концентрацией циркулирующего склеростина и адипокинами. В японском исследовании женщин в постменопаузе авторы сообщили о положительной связи между абдоминальным и гиноидным жиром в организме и склеростином. В перекрёстном исследовании с участием 240 здоровых испытуемых из корейского исследования CO авторы обнаружили, что уровни циркулирующего склеростина отрицательно коррелируют с аппендикулярной мышечной массой [62, 63]. Существует связь между этим маркёром и ССЗ: более высокие концентрации положительно связаны с тяжестью ИБС и риском возникновения сердечно-сосудистой смерти у 2000 пациентов из Германии (средний возраст составил 63 года), которым проводилась коронарография [64]. В нескольких систематических обзорах сообщили о положительной связи между его содержанием в сыворотке крови и риском кальцификации коронарных артерий и/или брюшной аорты [63, 65]. Таким образом, склеростин может являться потенциальным диагностическим маркёром ИБС, сарко- и остеопении, СО и ОСО.

Гормон роста

Гормон роста/соматотропный гормон (СТГ) — это полипептид, состоящий из 191 аминокислоты, который вырабатывается гипофизом, расположенным в основании головного мозга. Его концентрация постепенно снижается с возрастом с той же скоростью, что и концентрация тестостерона, но, что более важно, его выработка падает в 5–20 раз больше по сравнению с уровнем секреции у молодых людей после 30 лет [66]. Его синтез может быть

стимулирован физической нагрузкой, но большая часть секреции СТГ осуществляется преимущественно во время медленноволнового сна. В течение дня голодание стимулирует секрецию, а потребление пищи её подавляет. Ожирение связано со снижением интенсивности секреции гормона роста. На молекулярном уровне синтез СТГ в основном контролируется соматотропином, соматостатином и грелином. У взрослых людей дефицит СТГ связан с нарушениями состава тела, включая висцеральное ожирение, а также со снижением МПКТ, дислипидемией и резистентностью к инсулину, что способствует повышению кардиометаболического риска и риска развития переломов. Кроме того, у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста часто наблюдают снижение физической работоспособности и ухудшение качества жизни [67]. Снижение его концентрации коррелирует с потерей мышечной массы (но не мышечной силы), с инсулинорезистентностью, что опосредованно ускоряет развитие саркопении. Исследование, проведённое A. Bian на 3276 пациентах, показало, что этот гормон независимо связан с гипотрофией мышц и развитием саркопении у пожилых людей [66]. Прямых клинически значимых исследований, связывающих дефицит гормона роста и атеросклероз, в том числе ИБС, нами не обнаружено, тем не менее инсулинорезистентность [68], вызываемая СТГ, в итоге может привести к развитию сахарного диабета 2-го типа — мощного фактора риска ССЗ.

Инсулиноподобный фактор роста-1

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) является важным лигандом для СТГ, реализующим его физиологические эффекты. Снижение содержания СТГ и IGF-1 ассоциировано с нарушением физической работоспособности и саркопенией [23]. Ген белка IGF-1 в скелетных мышцах человека может расщепляться с образованием 3 подтипов: *IGF-1Ea*, *IGF-1Eb* и *IGF-1Ec* (также известный как *MGF*). Деструктивные изменения в мышцах способны индуцировать экспрессию изоформы IGF-1 — *MGF*, что влечёт за собой появление клеток-сателлитов муцина, а также кальций-зависимых маркёров молекул клеточной адгезии. *MGF* может являться предшественником IGF-1, эффекты которого реализуются при активации мышечных клеток-сателлитов (*SCS*). Поскольку экспрессия IGF-1Ea поддерживается во время синтеза белка, то, вероятно, восстановление мышц ассоциировано с высвобождением *MGF*, что происходит после травматического воздействия на мышцы. В динамике активируются *SCS*, опосредуя потенциал регенерации мышц. Синтез IGF-1 происходит в печени и скелетных мышцах под влиянием СТГ. В исследовании A. Bian (2020) обследовали 3276 пожилых пациентов с определением силы хвата и скорости биоэлектрического импеданса. Было установлено, что саркопения у пожилой популяции связана с СТГ и IGF-1. Снижение массы скелетных мышц имело связь с IGF-1, *MGF*, массой тела, а также с полом [66]. Низкие концентрации IGF-1 оказались связаны с саркопенией у мужчин и женщин в британском

исследовании F. Petermann-Rocha [33]. Рецептор *IGF-1* (*IGF1R*) экспрессируется остеобластами, активация *IGF1R* ведёт к усилению остеобластогенеза. Этот маркер влияет на рост костей и модулирует свойства кортикальной и трабекулярной кости, воздействуя на остеобласты, остеоциты и остеокласты [69]. Появляется всё больше данных, подчёркивающих, что *IGF-1* — это важный гормон, в том числе ответственный за нормальную физиологию сердечно-сосудистой системы. Это анаболический гормон роста, отвечающий за рост клеток, их дифференцировку и пролиферацию, который демонстрирует широкий спектр воздействий на сердечно-сосудистую систему, влияя на метаболический гомеостаз, расслабление сосудов, сократительную способность и гипертрофию миокарда, аутофагию, апоптоз и антиоксидантные процессы. Его сосудорасширяющий эффект реализуется за счёт влияния на активность эндотелиальной синтазы оксида азота. Кроме того, *IGF-1* стимулирует расслабление сосудов посредством регуляции натрий/калийаденозинтрифосфатазы [70]. Этот показатель также связан с ИБС. В крупнейшем наблюдательном исследовании (PRIME) обнаружили, что исходный уровень *IGF-1* был значительно ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, в то время как у лиц, относящихся к высшему квартилю распределения *IGF-1*, относительный риск развития ИМ снижался на 55% [71].

Витамин D

Относится к стероидным гормонам, реализует своё действие за счёт транскрипции витамин D-зависимых генов. Активный метаболит витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D, или кальцитриол. По данным исследований, он реализует свои разнообразные эффекты через взаимодействие с внутриклеточными рецепторами витамина D, модулируя экспрессию генов. Внутриклеточный рецептор витамина D принадлежит к семейству ядерных рецепторов стероидно-тиреоидных гормонов, активация которых способствует более быстрому соединению рецептора с регуляторными областями генов-мишеней. Эти механизмы инициируют транскрипцию, синтез и трансляцию молекул матричной рибонуклеиновой кислоты и синтез новых белков, которые участвуют в определённых биологических реакциях. Эти реакции специфичны для разных тканей, а диапазон их действия колеблется от фокусного до системного: регуляция роста, пролиферация и дифференцировка, апоптоз клеток, врождённый и адаптивный иммунитет, гомеостатический контроль минерального метаболизма [72]. Приблизительно 100 лет назад была установлена роль витамина D в развитии остеопороза: доказано, что он оказывает влияние на минерализацию скелета, преимущественно — путём регуляции кальций-фосфорного обмена в кишечнике и почках [73]. Дефицит этого витамина представляет собой серьёзную проблему для здоровья населения во всём мире. Сведения относительно саркопении и витамина D достаточно противоречивы. В то время как многочисленные исследования связывают дефицит

витамина D с потерей массы скелетных мышц, снижением их силы [74], ряд других свидетельствует о том, что он не влияет на увеличение мышечной массы или имеет лишь слабую корреляцию с мышечной атрофией [75]. В исследовании Y. Kim (2008–2011 гг.), выполненном на 3267 пациентах, выявили значительно более высокую долю как мужчин, так и женщин с дефицитом витамина D в группе ОСС, что может подтверждать возможную защитную роль его адекватных уровней как в отношении потери аппендикулярных мышц, так и костной массы у пожилых людей. Витамин D потенциально модулирует адипогенез и дифференцировку преадипоцитов и оказывает противовоспалительное действие. Исследование Y. Kim также показало, что низкий уровень этого маркера играет роль в развитии неблагоприятных изменений состава тела, связанных с ОСС, особенно у женщин [76]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлена модуляция атерогенеза передачей сигналов витамина D в результате изменения воспалительной реакции путём снижения интенсивности экспрессии фактора некроза опухоли- α , IL-6, IL-1 и IL-8 в изолированных моноцитах крови. Экспериментально показано, что дефицит витамина D ускоряет прогрессирование ИБС у животных путём усиления активации ядерного фактора κ B, что косвенно подтверждает его противовоспалительную роль. Витамин D уменьшает накопление холестерина в макрофагах и поглощение липопротеинов низкой плотности в атероматозных бляшках, кроме того, он модулирует экспрессию тромбомодулина и тканевого фактора в моноцитах, влияя на агрегацию тромбоцитов и тромбогенную активность. Клинические данные, касающиеся роли этого витамина в развитии атеросклероза, ограничены. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с ИМ, в котором изучали воздействие приёма витамина D на молекулы адгезии и провоспалительные цитокины, ежедневное введение витамина D в дозе 4000 МЕ на протяжении 5 дней влияло на некоторые маркеры воспаления, такие как C-реактивный белок и IL-6, тогда как другие маркеры оставались неизменными. Основными ограничениями последнего исследования стали небольшая продолжительность и малое число участников. Ежемесячный болюсный приём витамина D в дозе 100 тыс. МЕ в течение 3 лет не оказал влияния на частоту ССЗ, включая ИБС, по данным исследования ViDA [77]. Таким образом, взаимосвязь этого витамина с ССЗ и костно-мышечным статусом и влияние его применения на пациентов с кардиологической патологией требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследований, определяющих взаимосвязь ИБС с ОС, СО, ОСС, крайне мало, хотя большинство имеющихся результатов свидетельствует о взаимных неблагоприятных влияниях. Поскольку высока вероятность наличия единых звеньев патогенеза атеросклероза (в частности

ИБС), а также патологии «костно-мышечной единицы», изучение новых маркёров, ассоциированных с этими заболеваниями, служит перспективным направлением для дальнейших исследований. В статье рассмотрены основные понятия возрастных нарушений состава тела, а также молекулярные маркёры с фокусом внимания на новые,

малоизученные и потенциально перспективные для выявления, оценки степени тяжести и прогнозирования атеросклероза (включая развитие ИБС) маркёры, а также различные варианты нарушений костно-мышечного гомеостаза, отражающие общность их патогенеза с потенциалом лечебно-профилактических влияний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Н. Каретникова — разработка концепции, проверка и утверждение текста статьи, написание, финальное редактирование статьи; А.Г. Неешпапа — разработка концепции, анализ источников литературы, написание статьи, оформление по требованиям журнала; Е.И. Карпова — анализ источников литературы, написание текста статьи; О.Л. Барбараш — разработка концепции, редактирование текста статьи, финальное редактирование.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. V.N. Karetnikova — developing the concept of the article, checking and approving the text of the article, writing the article, final editing of the article; A.G. Neeshpapa — development of the concept of the article, analysis of literary sources, writing the article, design according to the requirements of the journal; E.I. Karpova — analysis of literary sources, writing an article; O.L. Barbarash — development of the concept of the article, editing the text of the article, final editing.

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casati M., Costa A.S., Capitano D., et al. The Biological Foundations of Sarcopenia: Established and Promising Markers // *Front Med (Lausanne)*. 2019. N 6. P. 184. doi: 10.3389/fmed.2019.00184
2. Lee K. Association of osteosarcopenic obesity and its components: osteoporosis, sarcopenia and obesity with insulin resistance // *J Bone Miner Metab*. 2020. Vol. 38, N 5. P. 695–701. doi: 10.1007/s00774-020-01104-2
3. Keramidaki K., Tsagari A., Hiona M., Risvas G. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults ≥ 65 years-old in Greece // *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019. Vol. 4, N 4. P. 91–101. doi: 10.22540/JFSF-04-091
4. Zhang N., Zhu W.L., Liu X.H., et al. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease // *J Geriatr Cardiol*. 2019. Vol. 16, N 10. P. 756–763. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002
5. Hong S.-H., Choi K.M. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 2. P. 494. doi: 10.3390/ijms21020494
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. 2019. Vol. 48, N 1. P. 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019. Vol. 48, N 4. P. 601.
7. Uchida S., Kamiya K., Hamazaki N., et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease // *Heart Vessels*. 2020. Vol. 35, N 6. P. 769–775. doi: 10.1007/s00380-020-01554-8
8. He N., Zhang Y., Zhang L., et al. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview // *Front Cardiovasc Med*. 2021. N 8. P. 743710. doi: 10.3389/fcvm.2021.743710
9. Xia N., Cai Y., Wang W., et al. Association of bone-related biomarkers with femoral neck bone strength // *BMC Musculoskelet Disord*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 482. doi: 10.1186/s12891-022-05427-1
10. Khandkar C., Vaidya K., Karimi Galougahi K., Patel S. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021. N 37. P. 100891. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100891
11. den Uyl D., Nurmohamed M., van Tuyl L., et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis // *Arthritis Res Ther*. 2011. Vol. 13, N 1. P. R5. doi: 10.1186/ar3224
12. Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьева Ю.П., Белая З.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии // *Вестник ПАМН*. 2020. Т. 75, № 3. С. 240–249. doi: 10.15690/vramn1243
13. Fahimfar N., Parsaiyan H., Khalagi K., et al. The Association of Cardiovascular Diseases Risk Scores and Osteosarcopenia Among Older Adult Populations: The Results of Bushehr Elderly Health (BEH) Program // *Calcif Tissue Int*. 2023. Vol. 112, N 4. P. 422–429. doi: 10.1007/s00223-022-01059-8
14. Caffarelli C., Al Refaie A., Baldassini L., et al. Bone fragility, sarcopenia and cardiac calcifications in an elderly population: a preliminary study // *Aging Clin Exp Res*. 2023. Vol. 35. P. 1097–1105. doi: 10.1007/s40520-023-02393-z
15. Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 2231. doi: 10.1038/s41598-021-02640-1
16. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М., и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т. 22, № 6. С. 78–85. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576
17. Santana N.M., Mendes R.M.L., Silva N.F., Pinho C.P.S. Sarcopenia and sarcopenic obesity as prognostic predictors in hospitalized elderly patients with acute myocardial infarction // *Einstein (Sao Paulo)*. 2019. Vol. 17, N 4. P. eA04632. doi: 10.31744/einstein_journal/2019A04632
18. Sato R., Okada K., Akiyama E., et al. "Impact of sarcopenic obesity on long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction" // *Atherosclerosis*. 2021. N 335. P. 135–141. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.038

19. Silveira E.A., da Silva Filho R.R., Spexoto M.C.B., et al. The Role of Sarcopenic Obesity in Cancer and Cardiovascular Disease: A Synthesis of the Evidence on Pathophysiological Aspects and Clinical Implications // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 9. P. 4339. doi: 10.3390/ijms22094339
20. Li F., Bai T., Ren Y., et al. A systematic review and meta-analysis of the association between sarcopenia and myocardial infarction // *BMC Geriatr*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 11. doi: 10.1186/s12877-022-03712-1
21. Hu K., Deya Edelen E., Zhuo W., et al. Understanding the Consequences of Fatty Bone and Fatty Muscle: How the Osteosarcopenic Adiposity Phenotype Uncovers the Deterioration of Body Composition // *Metabolites*. 2023. Vol. 13, N 10. P. 1056. doi: 10.3390/metabo13101056
22. Cardoso A.L., Fernandes A., Aguilar-Pimentel J.A., et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases // *Ageing Res Rev*. 2018. N 47. P. 214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004
23. Sato R., Vatic M., da Fonseca G.W.P., von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? // *Curr Heart Fail Rep*. 2022. Vol. 19, N 6. P. 400–411. doi: 10.1007/s11897-022-00575-w
24. Macari S., Madeira M.F.M., Lima I.L.A., et al. ST2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner // *J Cell Biochem*. 2018. Vol. 119, N 10. P. 8511–8521. doi: 10.1002/jcb.27080
25. Hughes M.F., Appelbaum S., Havulinna A.S., et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality // *Heart*. 2014. Vol. 100, N 21. P. 1715–1721. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305968
26. Demyanets S., Speidl W.S., Tentzeris I., et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. P. e95055. doi: 10.1371/journal.pone.0095055
27. Zhang J., Chen Z., Ma M., He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance // *Front Cardiovasc Med*. 2022. N 9. P. 924461. doi: 10.3389/fcvm.2022.924461
28. Alcalde-Estévez E., Asenjo-Bueno A., Sosa P., et al. Endothelin-1 induces cellular senescence and fibrosis in cultured myoblasts. A potential mechanism of aging-related sarcopenia // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 11200–11223. doi: 10.18632/aging.103450
29. Dhaun N., Webb D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics // *Nat Rev Cardiol*. 2019. Vol. 16, N 8. P. 491–502. doi: 10.1038/s41569-019-0176-3
30. Goudhaman L., Raja Jagadeesan A., Sundaramoorthi S., et al. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study // *Rep Biochem Mol Biol*. 2021. Vol. 10, N 2. P. 302–306. doi: 10.52547/rbmb.10.2.302
31. Xie Z., Hou L., Shen S., et al. Mechanical force promotes dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1-mediated hydrolysis of the metabolite asymmetric dimethylarginine to enhance bone formation // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1, P. 50. doi: 10.1038/s41467-021-27629-2
32. Yokoro M., Otaki N., Yano M., et al. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia in community-dwelling older women // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N 1, P. 5510. doi: 10.1038/s41598-023-32046-0
33. Petermann-Rocha F., Gray S.R., Pell J.P., et al. Biomarkers Profile of People With Sarcopenia: A Cross-sectional Analysis From UK Biobank // *J Am Med Dir Assoc*. 2020. Vol. 21, N 12. P. 2017. e1–2017.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.005
34. Shin H.E., Walston J.D., Kim M., Won C.W. Sex-Specific Differences in the Effect of Free Testosterone on Sarcopenia Components in Older Adults // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. N 12, P. 695614. doi: 10.3389/fendo.2021.695614. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. N 13. P. 876640.
35. Kirby M., Hackett G., Ramachandran S. Testosterone and the Heart // *Eur Cardiol*. 2019. Vol. 14, N 2. P. 103–110. doi: 10.15420/ecr.2019.13.1
36. Elagizi A., Köhler T.S., Lavie C.J. Testosterone and Cardiovascular Health // *Mayo Clin Proc*. 2018. Vol. 93, N 1. P. 83–100. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
37. Islam R.M., Bell R.J., Handelsman D.J., et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 2. P. e109–e118. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00001-0. Erratum in: *Lancet Healthy Longev*. 2023. Vol. 4, N 8. P. e373.
38. Heinze-Milne S., Banga S., Howlett S.E. Low testosterone concentrations and risk of ischaemic cardiovascular disease in ageing: not just a problem for older men // *Lancet Healthy Longev*. 2022. Vol. 3, N 2. P. e83–e84. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00008-3
39. Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 530. doi: 10.3390/jcm10030530
40. Alalwan T.A. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications // *Geriatrics (Basel)*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 8. doi: 10.3390/geriatrics5010008
41. Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Алентов И.И., и др. Клиническая значимость простатического специфического антигена у больных раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 6. С. 28–37. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-28-37
42. Khosravi A., Nemati E., Soleimanian M., et al. Association between prostate specific antigen levels and coronary artery angioplasty // *J Renal Inj Prev*. 2016. Vol. 6, N 2. P. 132–136. doi: 10.15171/jrip.2017.26
43. Lee J.H., Jee B.A., Kim J-H., et al. Prognostic Impact of Sarcopenia in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, N 24. P. 6345. doi: 10.3390/cancers13246345
44. Chang Y., Kim J.H., Noh J.W., et al. Prostate-Specific Antigen Within the Reference Range, Subclinical Coronary Atherosclerosis, and Cardiovascular Mortality // *Circ Res*. 2019. Vol. 124, N 10. P. 1492–1504. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313413
45. Guo M., Yao J., Li J., et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023. Vol. 14, N 1. P. 391–405. doi: 10.1002/jcsm.13141
46. Supriya R., Singh K.P., Gao Y., et al. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review // *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, N 12. P. 1354. doi: 10.3390/biology10121354
47. Fu J., Li F., Tang Y., et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10, N 20. P. e022453. doi: 10.1161/JAHA.121.022453
48. Zhao M., Zhou X., Yuan C., et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 16093. doi: 10.1038/s41598-020-73176-z
49. Antuña E., Cachán-Vega C., Bermejo-Millo J.C., et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 23. P. 15039. doi: 10.3390/ijms232315039
50. Kirk B., Feehan J., Lombardi G., Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines // *Curr Osteoporos*. 2020. Vol. 18, N 4. P. 388–400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y

51. Colaianni G., Cuscito C., Mongelli T., et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro // *Int J Endocrinol.* 2014. N 2014. P. 902186. doi: 10.1155/2014/902186
52. Anastasilakis A.D., Koulaxis D., Kefala N., et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy // *Metabolism.* 2017. N 73, P. 1–8. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.002
53. Kwon J.H., Moon K.M., Min K.W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview // *Healthcare (Basel).* 2020. Vol. 8, N 4. P. 378. doi: 10.3390/healthcare8040378
54. Bekki M., Hashida R., Kawaguchi T., et al. The association between sarcopenia and decorin, an exercise-induced myokine, in patients with liver cirrhosis: a pilot study // *JCSM Rapid Communications.* 2018. Vol. 1, N 2. P. 1–10. doi: 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00009
55. Baczek J., Silkiewicz M., Wojszel Z.B. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 8. P. 2401. doi: 10.3390/nu12082401
56. Peng L.N., Lee W.J., Liu L.K., et al. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018. Vol. 9, N 4. P. 635–642. doi: 10.1002/jcsm.12302
57. Skrzypczak D., Skrzypczak-Zielińska M., Ratajczak A.E., et al. Myostatin and Follistatin-New Kids on the Block in the Diagnosis of Sarcopenia in IBD and Possible Therapeutic Implications // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N 10. P. 1301. doi: 10.3390/biomedicines9101301
58. Esposito P., Picciotto D., Battaglia Y., et al. Myostatin: Basic biology to clinical application // *Adv Clin Chem.* 2022. N 106. P. 181–234. doi: 10.1016/bs.acc.2021.09.006
59. Oliveira P.G.S., Schwed J.F., Chiuseo-Minicucci F., et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction // *Heart Lung Circ.* 2022. Vol. 31, N 3. P. 365–371. doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.018
60. Ahn S.H., Jung H.W., Lee E., et al. Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia // *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022. Vol. 37, N 3. P. 487–496. doi: 10.3803/EnM.2022.1428
61. Kim J.A., Roh E., Hong S.H., et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) // *Bone.* 2019. N 128. P. 115053. doi: 10.1016/j.bone.2019.115053
62. Courtalin M., Bertheaume N., Badr S., et al. Relationships between Circulating Sclerostin, Bone Marrow Adiposity, Other Adipose Deposits and Lean Mass in Post-Menopausal Women // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 6. P. 5922. doi: 10.3390/ijms24065922
63. Tobias J.H. Sclerostin and Cardiovascular Disease // *Curr Osteoporos Rep.* 2023. Vol. 21, N 5. P. 519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w
64. Frysz M., Gergei I., Scharnagl H., et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors // *J Bone Miner Res.* 2022. Vol. 37, N 2. P. 273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467
65. Golledge J., Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022. Vol. 42, N 7. P. e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635
66. Bian A., Ma Y., Zhou X., et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly // *BMC Musculoskelet Disord.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y
67. Tritos N.A., Biller B.M.K. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency // *Rev Endocr Metab Disord.* 2021. Vol. 22, N 1. P. 109–116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1
68. Kopchick J.J., Berryman D.E., Puri V., et al. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms // *Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N 3. P. 135–146. doi: 10.1038/s41574-019-0280-9
69. Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly // *J Clin Med.* 2019. Vol. 8, N 10. P. 1564. doi: 10.3390/jcm8101564
70. Obradovic M., Zafirovic S., Soskic S., et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System // *Curr Pharm Des.* 2019. Vol. 25, N 35. P. 3715–3725. doi: 10.2174/1381612825666191106091507
71. Higashi Y., Gautam S., Delafontaine P., Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease // *Growth Horm IGF Res.* 2019. N 45, P. 6–16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
72. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2019. Т. 16, № 2. С. 192–201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201
73. Reid I.R. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017. Vol. 46, N 4. P. 935–945. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
74. Vaes A.M.M., Brouwer-Brolsma E.M., Toussaint N., et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults // *Eur J Nutr.* 2019. Vol. 58, N 3. P. 1173–1181. doi: 10.1007/s00394-018-1634-0
75. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V., et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99, N 11. P. 4336–4345. doi: 10.1210/jc.2014-1742
76. Kim Y.M., Kim S., Won Y.J., Kim S.H. Clinical Manifestations and Factors Associated with Osteosarcopenic Obesity Syndrome: A Cross-Sectional Study in Koreans with Obesity // *Calcif Tissue Int.* 2019. Vol. 105. P. 77–88. doi: 10.1007/s00223-019-00551-y
77. Latic N., Erben R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 18. P. 6483. doi: 10.3390/ijms21186483

REFERENCES

1. Casati M, Costa AS, Capitanio D, et al. The Biological Foundations of Sarcopenia: Established and Promising Markers. *Front Med (Lausanne)*. 2019;(6):184. doi: 10.3389/fmed.2019.00184
2. Lee K. Association of osteosarcopenic obesity and its components: osteoporosis, sarcopenia and obesity with insulin resistance. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(5):695–701. doi: 10.1007/s00774-020-01104-2
3. Keramidaki K, Tsagari A, Hiona M, Risvas G. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults ≥ 65 years-old in Greece. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019;4(4):91–101. doi: 10.22540/JFSF-04-091
4. Zhang N, Zhu WL, Liu XH, et al. Prevalence and prognostic implications of sarcopenia in older patients with coronary heart disease. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(10):756–763. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.002
5. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
7. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*. 2020;35(6):769–775. doi: 10.1007/s00380-020-01554-8
8. He N, Zhang Y, Zhang L, et al. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. *Front Cardiovasc Med*. 2021;(8):743710. doi: 10.3389/fcvm.2021.743710
9. Xia N, Cai Y, Wang W, et al. Association of bone-related biomarkers with femoral neck bone strength. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):482. doi: 10.1186/s12891-022-05427-1
10. Khandkar C, Vaidya K, Karimi Galougahi K, Patel S. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;(37):100891. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100891
11. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R5. doi: 10.1186/ar3224
12. Grebennikova TA, Tsooriev TT, Vorobeva JR, Belaya ZE. Osteosarcopenia: pathogenesis, diagnosis and therapeutic approaches. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243
13. Fahimfar N, Parsaiyan H, Khalagi K, et al. The Association of Cardiovascular Diseases Risk Scores and Osteosarcopenia Among Older Adult Populations: The Results of Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(4):422–429. doi: 10.1007/s00223-022-01059-8
14. Caffarelli C, Al Refaie A, Baldassini L, et al. Bone fragility, sarcopenia and cardiac calcifications in an elderly population: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(5):1097–1105. doi: 10.1007/s40520-023-02393-z
15. Park CH, Lee YT, Yoon KJ. Association between osteosarcopenia and coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Sci Rep*. 2022;12(1):2231. doi: 10.1038/s41598-021-02640-1
16. Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):78–85. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3576
17. Santana NM, Mendes RML, Silva NFD, Pinho CPS. Sarcopenia and sarcopenic obesity as prognostic predictors in hospitalized elderly patients with acute myocardial infarction. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(4):eA04632. doi: 10.31744/einstein_journal/2019A04632
18. Sato R, Okada K, Akiyama E, et al. Impact of sarcopenic obesity on long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2021;(335):135–141. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.038
19. Silveira EA, da Silva Filho RR, Spexoto MCB, et al. The Role of Sarcopenic Obesity in Cancer and Cardiovascular Disease: A Synthesis of the Evidence on Pathophysiological Aspects and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4339. doi: 10.3390/ijms22094339
20. Li F, Bai T, Ren Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between sarcopenia and myocardial infarction. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):11. doi: 10.1186/s12877-022-03712-1
21. Hu K, Deya Edelen E, Zhuo W, et al. Understanding the Consequences of Fatty Bone and Fatty Muscle: How the Osteosarcopenic Adiposity Phenotype Uncovers the Deterioration of Body Composition. *Metabolites*. 2023;13(10):1056. doi: 10.3390/metabo13101056
22. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2018;(47):214–277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004
23. Sato R, Vatic M, da Fonseca GWP, von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(6):400–411. doi: 10.1007/s11897-022-00575-w
24. Macari S, Madeira MFM, Lima ILA, et al. ST2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner. *J Cell Biochem*. 2018;119(10):8511–8521. doi: 10.1002/jcb.27080
25. Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. *Heart*. 2014;100(21):1715–1721. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305968
26. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*. 2014;9(4):e95055. doi: 10.1371/journal.pone.0095055
27. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance. *Front Cardiovasc Med*. 2022;(9):924461. doi: 10.3389/fcvm.2022.924461
28. Alcalde-Estévez E, Asenjo-Bueno A, Sosa P, et al. Endothelin-1 induces cellular senescence and fibrosis in cultured myoblasts. A potential mechanism of aging-related sarcopenia. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11200–11223. doi: 10.18632/aging.103450
29. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):491–502. doi: 10.1038/s41569-019-0176-3
30. Goudhaman L, Raja Jagadeesan A, Sundaramoorthi S, et al. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2021;10(2):302–306. doi: 10.52547/rbmb.10.2.302
31. Xie Z, Hou L, Shen S, et al. Mechanical force promotes dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1-mediated hydrolysis of the

- metabolite asymmetric dimethylarginine to enhance bone formation. *Nat Commun.* 2022;13(1):50. doi: 10.1038/s41467-021-27629-2
32. Yokoro M, Otaki N, Yano M, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia in community-dwelling older women. *Sci Rep.* 2023;13(1):5510. doi: 10.1038/s41598-023-32046-0
33. Petermann-Rocha F, Gray SR, Pell JP, et al. Biomarkers Profile of People With Sarcopenia: A Cross-sectional Analysis From UK Biobank. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(12):2017.e1–2017.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.005
34. Shin HE, Walston JD, Kim M, Won CW. Sex-Specific Differences in the Effect of Free Testosterone on Sarcopenia Components in Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):695614. doi: 10.3389/fendo.2021.695614. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13):876640.
35. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):103–110. doi: 10.15420/ecr.2019.13.1
36. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):83–100. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006
37. Islam RM, Bell RJ, Handelsman DJ, et al. Associations between blood sex steroid concentrations and risk of major adverse cardiovascular events in healthy older women in Australia: a prospective cohort substudy of the ASPREE trial. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(2):e109–e118. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00001-0. Erratum in: *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(8):e373.
38. Heinze-Milne S, Banga S, Howlett SE. Low testosterone concentrations and risk of ischaemic cardiovascular disease in ageing: not just a problem for older men. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(2):e83–e84. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00008-3
39. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(3):530. doi: 10.3390/jcm10030530
40. Alalwan TA. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications. *Geriatrics (Basel).* 2020;5(1):8. doi: 10.3390/geriatrics5010008
41. Sergeeva NS, Karmakova TA, Alentov II, et al. Clinical significance of prostate-specific antigen in breast cancer patients. *Siberian journal of oncology.* 2020;19(6):28–37. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-28-37
42. Khosravi A, Nemat E, Soleimanian M, et al. Association between prostate specific antigen levels and coronary artery angioplasty. *J Renal Inj Prev.* 2016;6(2):132–136. doi: 10.15171/jrip.2017.26
43. Lee JH, Jee BA, Kim JH, et al. Prognostic Impact of Sarcopenia in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6345. doi: 10.3390/cancers13246345
44. Chang Y, Kim JH, Noh JW, et al. Prostate-Specific Antigen Within the Reference Range, Subclinical Coronary Atherosclerosis, and Cardiovascular Mortality. *Circ Res.* 2019;124(10):1492–1504. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313413
45. Guo M, Yao J, Li J, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(1):391–405. doi: 10.1002/jcsm.13141
46. Supriya R, Singh KP, Gao Y, et al. A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1354. doi: 10.3390/biology10121354
47. Fu J, Li F, Tang Y, et al. The Emerging Role of Irisin in Cardiovascular Diseases. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e022453. doi: 10.1161/JAHA.121.022453
48. Zhao M, Zhou X, Yuan C, et al. Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):16093. doi: 10.1038/s41598-020-73176-z
49. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15039. doi: 10.3390/ijms232315039
50. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):388–400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y
51. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol.* 2014;(2014):902186. doi: 10.1155/2014/902186
52. Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism.* 2017;(73):1–8. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.002
53. Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel).* 2020;8(4):378. doi: 10.3390/healthcare8040378
54. Bekki M, Hashida R, Kawaguchi T, et al. The association between sarcopenia and decorin, an exercise-induced myokine, in patients with liver cirrhosis: a pilot study. *JCSM Rapid Communications.* 2018;1(2):1–10. doi: 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00009
55. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies—State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients.* 2020;12(8):2401. doi: 10.3390/nu12082401
56. Peng LN, Lee WJ, Liu LK, et al. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):635–642. doi: 10.1002/jcsm.12302
57. Skrzypczak D, Skrzypczak-Zielińska M, Ratajczak AE, et al. Myostatin and Follistatin—New Kids on the Block in the Diagnosis of Sarcopenia in IBD and Possible Therapeutic Implications. *Biomedicines.* 2021;9(10):1301. doi: 10.3390/biomedicines9101301
58. Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, et al. Myostatin: Basic biology to clinical application. *Adv Clin Chem.* 2022;(106):181–234. doi: 10.1016/bs.acc.2021.09.006
59. Oliveira PGS, Schwed JF, Chiuso-Minicucci F, et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ.* 2022;31(3):365–371. doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.018
60. Ahn SH, Jung HW, Lee E, et al. Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(3):487–496. doi: 10.3803/EnM.2022.1428
61. Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Bone.* 2019;(128):115053. doi: 10.1016/j.bone.2019.115053
62. Courtalin M, Bertheaume N, Badr S, et al. Relationships between Circulating Sclerostin, Bone Marrow Adiposity, Other Adipose Deposits and Lean Mass in Post-Menopausal Women. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5922. doi: 10.3390/ijms24065922
63. Tobias JH. Sclerostin and Cardiovascular Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(5):519–526. doi: 10.1007/s11914-023-00810-w
64. Frysz M, Gergei I, Scharnagl H, et al. Circulating Sclerostin Levels Are Positively Related to Coronary Artery Disease Severity and Related Risk Factors. *J Bone Miner Res.* 2022;37(2):273–284. doi: 10.1002/jbmr.4467

- 65.** Golledge J, Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(7):e187–e202. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317635
- 66.** Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y
- 67.** Tritos NA, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):109–116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1
- 68.** Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, et al. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):135–146. doi: 10.1038/s41574-019-0280-9
- 69.** Cannarella R, Barbagallo F, Condorelli RA, et al. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med.* 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564
- 70.** Obradovic M, Zafirovic S, Soskic S, et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System. *Curr Pharm Des.* 2019;25(35):3715–3725. doi: 10.2174/1381612825666191106091507
- 71.** Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res.* 2019;(45):6–16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002
- 72.** Rudenka AV, Rudenka EV, Samokhovec VYu, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2019;16(2):192–201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201
- 73.** Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):935–945. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
- 74.** Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, et al. The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):1173–1181. doi: 10.1007/s00394-018-1634-0
- 75.** Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336–4345. doi: 10.1210/jc.2014-1742
- 76.** Kim YM, Kim S, Won YJ, Kim SH. Clinical Manifestations and Factors Associated with Osteosarcopenic Obesity Syndrome: A Cross-Sectional Study in Koreans with Obesity. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):77–88. doi: 10.1007/s00223-019-00551-y
- 77.** Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483

ОБ АВТОРАХ

Каретникова Виктория Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9801-9839;
eLibrary SPIN: 7952-6247;
e-mail: tori1071@mail.ru

* **Неешпапа Анастасия Геннадьевна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;
ORCID: 0000-0002-6808-9959;
eLibrary SPIN: 6156-1449;
e-mail: anastasiyaneeshpapa@mail.ru

Карпова Евгения Иссаевна;
ORCID: 0009-0005-9057-3535;
e-mail: iameviss1@yandex.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор,
академик РАН;
ORCID: 0000-0002-4642-3610;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: karevn@kemcardio.ru

AUTHORS INFO

Viktoria N. Karetnikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-9801-9839;
eLibrary SPIN: 7952-6247;
e-mail: tori1071@mail.ru

* **Anastasiya G. Neeshpapa**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 6 Sosnovyj Blrd., 650002, Kemerovo, Russia;
ORCID: 0000-0002-6808-9959;
eLibrary SPIN: 6156-1449;
e-mail: anastasiyaneeshpapa@mail.ru

Evgenia I. Karpova;
ORCID: 0009-0005-9057-3535;
e-mail: iameviss1@yandex.ru

Olga L. Barbarash, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of RAS;
ORCID: 0000-0002-4642-3610;
eLibrary SPIN: 5373-7620;
e-mail: karevn@kemcardio.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение: краткий обзор литературы

С. Лаксоно^{1,2}, П.С. Прамесвари¹

¹ Больница Румах Сакит Силоам Цинере, Западная Ява, Индонезия;

² Университет Мухаммадии им. проф. Хамки, Тангеранг, Индонезия

АННОТАЦИЯ

Около 64 млн человек в мире страдают сердечной недостаточностью (СН). СН, при которой фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет $\geq 50\%$, классифицируют как СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). По оценкам, около 50% всех случаев СН приходится на СНсФВ. Нашей целью было описать современные данные по диагностике и лечению СНсФВ. Мы производили поиск литературы, посвящённой диагностике и лечению СНсФВ, в базах данных Google Scholar и PubMed Central (PMC). Существует несколько критериев для диагностики СНсФВ, включая ФВ $> 50\%$, признаки диастолической дисфункции, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида. Высокий (≥ 15) или средний (9–14) показатель отношения скорости митрального притока E к скорости митральной кольцевой релаксации e' (E/e') указывает на вероятность развития СНсФВ. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2) уменьшает соотношение E/e' , что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ, как отмечалось в нескольких исследованиях. Продолжительность лечения для достижения этого эффекта составляет от 3 мес до 1 года. иНГЛТ-2 оказывают положительное влияние на эхокардиографические параметры пациентов с СНсФВ. В исследованиях, включённых в обзор, в качестве первичной конечной точки оценки эффективности терапии в основном использовали показатель E/e' .

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа; диастолическая функция левого желудочка; отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации.

Как цитировать:

Лаксоно С., Прамесвари П.С. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение: краткий обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 71–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Heart failure with preserved ejection fraction: A short review of diagnosis and management

Sidhi Laksono^{1,2}, Prita Saskya Prameswari¹

¹ Diagram Heart Hospital Siloam Cinere, West Java, Indonesia;

² Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

ABSTRACT

Around 64 million persons in the world have heart failure (HF). HF patients with left ventricle ejection fraction (LVEF) of $\geq 50\%$ are classified as having HF with preserved ejection fraction (HFpEF). It is estimated that about fifty percent of all HF is HFpEF. Our aim was to provide evidence of contemporary data regarding diagnosis and management of HFpEF. We conducted literature search through online search such as Google Scholar and PubMed Central (PMC), focusing on diagnosis and management of HFpEF. Several criteria exist for the diagnosis of HFpEF, including EF $> 50\%$, evidence of diastolic dysfunction, elevated brain natriuretic peptide. High (≥ 15) or intermediate (9–14) E/e' index indicates the likelihood of HFpEF. SGLT2I decrease E/e', indicating improvement of LV diastolic function as mentioned in several studies. Treatment duration to achieve this effect spans from 3 months to 1 year. SGLT2I have positive effect on echocardiographic parameter HFpEF patients. In the researches included in the review, E/e' was mainly used as primary end point.

Keywords: HFpEF; SGLT2 inhibitor; left ventricular diastolic function; ratio of the velocity of mitral inflow to the velocity of mitral annular relaxation.

To cite this article:

Laksono S, Prameswari PS. Heart failure with preserved ejection fraction: A short review of diagnosis and management. *CardioSomatics*. 2024;15(1):71–79.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>

Received: 24.11.2023

Accepted: 03.02.2024

Published online: 18.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечная недостаточность (СН), при которой фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет $\geq 50\%$, классифицируется как СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ диагностируют СН со сниженной фракцией выброса (СНснФВ), при ФВ ЛЖ 41–49% — СН со средней фракцией выброса (СНсрФВ). Во всём мире около 64 млн человек страдают СН и, по разным оценкам, 50% всех случаев СН приходится на СНсФВ [1, 2]. По данным исследования, проведённого в одной из больниц Индонезии, 43% пациентов с СН попадают в категорию СНсФВ, при этом наиболее часто возникновение СНсФВ обусловлено нарушением функции клапанов сердца. Вероятно, в развивающихся странах, включая Индонезию, это связано с более высокой распространённостью порока клапанов сердца, вторичным по отношению к ревматической болезни сердца. В то же время в развитых странах СНсФВ обычно возникает вследствие гипертонической болезни сердца [3]. Ведение пациентов с СНсФВ может оказаться сложной задачей из-за ограниченности доказательной базы и числа исследований, посвящённых эффективному лечению этого заболевания [1].

Цель работы — представить современные данные о диагностике и лечении СНсФВ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературы, посвящённой диагностике и лечению СНсФВ, осуществляли в таких системах, как Google Scholar и PubMed Central (PMC), по ключевым словам «сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса». В работу включали исследования, опубликованные за последние 10 лет на английском языке и представленные в открытом доступе. Во внимание принимали журналы, посвящённые диагностике и лечению СНсФВ. В обзор не включали рукописи, опубликованные более 10 лет назад, не связанные темой работы, а также статьи закрытого доступа. В результате авторами было обнаружено 547 рукописей, соответствовавших установленным критериям. После просмотра аннотаций этих работ, авторами были отобраны статьи ($n=20$), которые в итоге составили настоящий обзор.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика

По сведениям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), СНсФВ диагностируют у пациентов с признаками и симптомами СН при нормальной ФВ ЛЖ ($>50\%$). При этом может наблюдаться аномальный вариант нарушения диастолического наполнения ЛЖ, сопровождающийся нарушением его функции [4]. Индонезийская ассоциация кардиологов (Indonesian Heart Association, IHA), помимо критериев диагностики СНсФВ, предложенных

ESC, выделяет также повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP). Наличие этих 3 или более критериев позволяет диагностировать СНсФВ [5].

СН можно выявить с помощью анализа крови на содержание натрийуретических пептидов (НУП). Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этого метода, следует отметить, что при некоторых заболеваниях сердца уровень НУП может превышать диагностический порог [6]. В отношении пациентов с ФВ $\geq 50\%$, обследуемых на предмет СН, подверженных одному или нескольким факторам риска развития СНсФВ (ожирение, пожилой возраст, гипертония, сахарный диабет — СД), необходимо учитывать также наличие некардиальной патологии (заболевания лёгких, анемия, физическое истощение), которая может вызывать симптомы и признаки, сходные с таковыми при СН [2].

Значительная часть пациентов с СНсФВ (40%) страдает СД, и прогрессирование СН тесно связано с этим заболеванием. СД может приводить к аномалиям структуры и функций сердца даже при отсутствии других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклеротических поражений и гипертонии). Такое состояние определяется как диабетическая кардиомиопатия и возникает из-за накопления свободных жирных кислот, изменения кальциевой сигнализации, повышенного окислительного стресса, дисфункции митохондрий и структурных изменений, связанных с СД, в частности с СД 2-го типа [7].

Эхокардиография — очень полезный инструмент для измерения функции и структуры сердца, который позволяет неинвазивно оценить диастолическую дисфункцию ЛЖ. Глобальная продольная деформация может быть использована для оценки систолической дисфункции ЛЖ по длинной оси. Кроме того, эхокардиография позволяет оценить среднее давление заклинивания лёгочных капилляров, что также свидетельствует в пользу СНсФВ.

Для диагностики СНсФВ Европейское общество специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association, HFA) рекомендует применение алгоритма HFA-PEFF, который состоит из 4 этапов (табл. 1).

Шаг 1 — предварительная оценка признаков и симптомов СН, которая должна быть проведена у пациентов с подозрением на СНсФВ. Так, одышка при нагрузке является высокочувствительным, но умеренно специфичным признаком кардиологической проблемы. С другой стороны, ортопноэ — высокоспецифичный симптом, но обладает при этом невысокой чувствительностью. При подозрении на СНсФВ необходимо также проведение электрокардиографии, например, для выявления фибрилляции предсердий (ФП), что позволит с высокой степенью уверенности прогнозировать СНсФВ, а также выполнение нескольких лабораторных исследований (оценка плазменного содержания NT-proBNP/BNP, обследование на наличие СД, тесты для оценки функционального состояния печени и щитовидной железы, развёрнутый анализ крови).

Шаг 2 — диагностическое обследование (эхокардиография и оценка уровня НУП). При эхокардиографической

Таблица 1. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса
Table 1. Application of the HFA-PEFF algorithm for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

P	Первичное обследование (предварительная оценка)	<ul style="list-style-type: none"> • Симптомы и/или признаки СН • Сопутствующие заболевания / факторы риска ЭКГ • Стандартная эхокардиография • Натрийуретические пептиды • Эргометрия / тест с 6-минутной ходьбой или кардиопульмональные нагрузочные тесты
E	Диагностическое обследование (эхокардиография и оценка уровня натрийуретических пептидов)	<ul style="list-style-type: none"> • Комплексная эхокардиография • Натрийуретические пептиды (если оценка на проводилась на этапе 1)
F1	Углублённое обследование (функциональное тестирование в случае неопределённости)	<ul style="list-style-type: none"> • Диастолический стресс-тест: стресс-эхокардиография с физической нагрузкой • Инвазивная оценка гемодинамики
F2	Определение этиологии (окончательная этиология)	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечно-сосудистый магнитный резонанс • Кардиальная или некардиальная биопсия • Сцинтиграфия / КТ / ПЭТ • Генетическое тестирование • Специфические лабораторные тесты

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма, СН — сердечная недостаточность, КТ — компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Note. ЭКГ — electrocardiogram, CH — heart failure, КТ — computed tomography, ПЭТ — positron emission tomography.

оценке сердца определяют функциональные или морфологические отклонения. Тяжёлые нарушения оценивают в 2 балла (большие критерии), незначительные — в 1 балл (малые критерии).

Показатель BNP оценивают в зависимости от основного ритма сердца, причём у пациентов с синусовым ритмом он ниже, чем у пациентов с ФП, поскольку ФП связана с повышением концентрации BNP. Аналогичным образом умеренное повышение уровня BNP оценивается в 1 балл (малые критерии), более выраженное — в 2 балла (большие критерии). После этого выводят суммарный балл эхокардиографических и натрийуретических показателей (табл. 2). Если сумма баллов ≥ 5 , диагностируют СНсФВ, если ≤ 1 , то СНсФВ можно исключить. Если сумма баллов находится между этими значениями (2–4), на 3-м этапе рекомендовано функциональное тестирование. 2-й этап алгоритма HFA-PEFF также полезен в качестве прогностического инструмента для предсказания риска смерти и повторной госпитализации по поводу острой СН у пациентов с СНсФВ. Оценка, полученная в результате применения алгоритма HFA-PEFF, как непрерывная величина, так и категориальная (6 баллов — высокая, 2–5 баллов — низкая), статистически значимо связана с клиническими исходами (смертность от всех причин и повторная госпитализация) у пациентов с острой декомпенсированной формой СНсФВ после выписки из стационара [8].

Во время функционального тестирования (*Шаг 3*) выполняют более инвазивные тесты для выявления таких гемодинамических изменений, как снижение сократительной функции сердца при физической нагрузке. Инвазивные тесты для измерения конечного диастолического

давления в ЛЖ могут быть использованы для непосредственной диагностики СН, однако они проводятся во время катетеризации сердца. Менее инвазивные тесты, такие как эхокардиография во время физической нагрузки или сразу после неё, могут продемонстрировать значительные гемодинамические изменения, связанные с СН.

Наконец, проведение более специфичных для конкретного заболевания исследований (*Шаг 4*), особенно у тех пациентов, которые не имеют общих факторов риска, может помочь в определении этиологии СН. Причины заболевания могут оказаться самыми разными: ишемические события, инфекции, кардиомиопатия, хроническое воспаление и т. д. [6].

Ведение пациентов

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (SGLT2) являются одними из препаратов 1-й линии терапии СНсФВ наряду с ответственным самолечением, физическими упражнениями, снижением массы тела для пациентов с ожирением и приёмом диуретиков (обычно петлевых) для пациентов с признаками сердечного застоя [9, 10]. Ингибиторы SGLT2 действуют на проксимальный каналец нефрона, вызывая снижение реабсорбции глюкозы и в процессе уменьшая реабсорбцию натрия. Ингибиторы SGLT2 были разработаны для лечения СД 2-го типа, однако последние данные также показали их преимущества в терапии СН.

Противопоказания к применению ингибиторов SGLT2 включают СД 1-го типа, кетоацидоз в анамнезе, рецидивирующие инфекции мочеполовой системы или расчётную скорость клубочковой фильтрации < 20 мл/мин на $1,73$ м².

Таблица 2. Диагностическая оценка сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса с применением алгоритма HFA-PEFF
Table 2. Diagnostic assessment of HFpEF using the HFA-PEFF algorithm

	Функциональные отклонения	Морфологические отклонения	Биомаркёр (СР)	Биомаркёр (ФП)
Большие критерии (2 балла)	е' септальный <7 см/с или е' латеральный <10 см/с или E/e' ср ≥15 или TP >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт.ст.)	иОЛП >34 мл/м ² или иММЛЖ ≥149/122 г/м ² (м/ж) и ОТС >0,42	NT-proBNP >220 пг/мл, или BNP >80 мкг/мл	NT-proBNP > 660пг/мл, или BNP >240 мкг/мл
		иОЛП 29–34 мл/м ² или иММЛЖ >115/95 г/м ² (м/ж), или ОТС >0,4, или толщина стенки ЛЖ ≥12 мм	NT-proBNP 125–220 пг/мл, или BNP=35–80 мкг/мл	NT-proBNP 365–660 пг/мл, или BNP=105–240 мкг/мл
Малые критерии (1 балл)	E/e' ср. 9–14 или GLS <16%			
Результаты	≥5 баллов — СНсФВ подтверждена 2–4 балла — промежуточная вероятность СНсФВ, необходим Шаг 3 (функциональное тестирование) ≤1 балл — СНсФВ исключена			

Примечание. СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, иОЛП — индекс объёма левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ОТС — относительная толщина стенок, TP — трикуспидальная регургитация, GLS — глобальная продольная деформация, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Note. СР — sinus rhythm, ФП — atrial fibrillation, BNP — brain natriuretic peptide, иОЛП — left atrial volume index, ЛЖ — left ventricle, иММЛЖ — left ventricular myocardial mass index, NT-proBNP — N-terminal brain natriuretic peptide, СДЛА — systolic pressure in the pulmonary artery, ОТС — relative wall thickness, TP — tricuspid regurgitation, GLS — global longitudinal strain, СНсФВ — heart failure with preserved ejection fraction.

Ингибиторы SGLT2 незначительно повышают уровень креатинина в сыворотке крови (0,2–0,4 мг/дл), вызывают глюкозурию и незначительно повышают гематокрит. В то же время SGLT2 благоприятно влияют на функцию почек в долгосрочной перспективе, поэтому врачам следует рассмотреть возможность продолжения терапии, несмотря на небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке крови [11].

Ингибиторы SGLT2 демонстрируют значительные преимущества в минимизации частоты госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [12]. Так, в 2 клинических исследованиях эффект ингибиторов SGLT2 сравнивали с плацебо. В одном из исследований сравнивали плацебо с дапаглифлозином, в другом — с эмпаглифлозином. В обоих исследованиях наблюдали статистически, но не клинически значимое улучшение показателей качества жизни (по сравнению с плацебо). При этом прирост баллов по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити составил 1,32 [95% доверительный интервал, ДИ 0,45–2,19] при приёме эмпаглифлозина и 1,11 [95% ДИ 1,03–1,21] — при применении дапаглифлозина. В обоих исследованиях сообщалось о снижении частоты госпитализации по поводу СН или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии на 18–21% при использовании ингибиторов SGLT2. Частота событий на 100 пациенто-лет составила 8,7 для плацебо против 6,9 для эмпаглифлозина и 9,6 для плацебо против 7,8 для дапаглифлозина. В обоих исследованиях не было установлено значительного снижения сердечно-сосудистой

смертности у пациентов, получавших ингибиторы SGLT2. Основное преимущество ингибиторов было обусловлено более низкой частотой госпитализаций [1].

Рекомендации ESC по лечению СНсФВ также применимы к пациентам с СНсрФВ. Диуретики — это препараты, которые минимизируют признаки и симптомы СН за счёт уменьшения застойных явлений. Во всём спектре ФВ только небиволол снижает смертность и госпитализацию, тогда как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов не смогли снизить смертность при СНсФВ или СНсрФВ [2].

Воздействие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа на сердечные миоциты *in vitro*

Патогенез диастолической дисфункции включает в себя несколько патофизиологических факторов. Отложение коллагена вызывает интерстициальный фиброз миокарда и, как следствие, увеличение жёсткости стенки ЛЖ. На свиньях, получавших эмпаглифлозин, было продемонстрировано, что отложение коллагена в кардиомиоцитах уменьшается по сравнению с плацебо, при этом также уменьшается объём внеклеточного матрикса. В этой группе наблюдали снижение интенсивности экспрессии генов коллагена I типа и профибротического цитокина TGF-β (TGF — трансформирующий фактор роста) [13].

Анализ *in vitro* показал, что ингибиторы SGLT2 способствуют фосфорилированию миофибры кардиомиоцитов в миокарде человека и крысы, что благоприятствует улучшению диастолической функции ЛЖ [6]. Сопутствующие заболевания, обычно существующие у пациентов с СНсФВ, вызывают прооксидантное состояние в клетках и микрососудистые осложнения [13, 14]. Эти механизмы обуславливают снижение биодоступности оксида азота, количества циклического монофосфата и активности протеинкиназы G (PKG) в кардиомиоцитах. Снижение активности PKG, в свою очередь, уменьшает фосфорилирование титина (внутриклеточного белка, вызывающего жёсткость кардиомиоцитов). Компенсаторная гипертрофия в меньшей степени была выражена у свиней, получающих эмпаглифлозин, о чём свидетельствуют меньшие размеры кардиомиоцитов [13].

Воздействие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа на диастолическую функцию у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса

Врачам важно понимать влияние ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию ЛЖ, поскольку это один из критериев диагностики СНсФВ. В нашем обзоре литературы в качестве первичной конечной точки для измерения диастолической функции ЛЖ рассматривали отношение скорости митрального притока E к скорости митральной кольцевой релаксации e' (E/e'; табл. 3).

В рандомизированном контролируемом исследовании Akasaka и соавт. не было обнаружено значительного улучшения показателя E/e'. Авторы указали, что возможной причиной может быть недостаточная продолжительность

терапии (24 нед). Другие исследования продемонстрировали значительную пользу ингибиторов SGLT2 для пациентов с СНсФВ в том случае, если лечение проводили в течение более длительного времени. Так, например, в исследовании DECLARE-TIMI 58 наблюдали профилактический эффект ингибиторов SGLT2 в отношении снижения частоты госпитализации при СН после 1 года терапии [15].

Результаты исследования Soga и соавт. свидетельствуют о том, что дапаглифлозин улучшает диастолическую функцию ЛЖ после 6 мес приёма, о чём свидетельствует значительное снижение соотношения E/e': с 9,3 (7,7–11,8) до 8,5 (6,6–10,7) см/с ($p=0,020$) [7]. В исследовании Sakai и Miura отмечено значительное снижение соотношения скорости раннего пика E и предсердного пика A — E/A (среднее значение ± стандартное отклонение, $-0,06 \pm 0,007$; $p=0,048$), септального E/e' ($-6,73 \pm 0,009$; $p=0,003$) и латерального E/e' ($-8,35 \pm 0,008$, $p=0,044$), а также другие положительные эффекты SGLT2i, такие как снижение массы тела и артериального давления [16]. Ожирение и гипертония, а также микрососудистые изменения — предикторы развития симптоматической СН у пациентов с СД 2-го типа. Прогрессирование СН в конечном итоге приводит к увеличению размеров ЛЖ и снижению других показателей работы сердца [17].

Matsutani и соавт. продемонстрировали улучшение диастолической функции ЛЖ в течение 3 мес после приёма канаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа. В этом исследовании также было обнаружено, что улучшение показателей гемоглобина (Hb) в значительной степени коррелирует с изменениями септального E/e' ($p=0,002$) и выступает независимым прогностическим фактором изменений соотношения E/e'. Возможный механизм этой корреляции обусловлен улучшением доставки кислорода к тканям миокарда,

Таблица 3. Воздействие ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию левого желудочка в исследованиях на людях [15–18]
Table 3. Human studies showing the effect of SGLT2-i on left ventricle diastolic function [15–18]

Авторы	Субъекты исследования	Дизайн исследования	Размер выборки	Лечение	Препарат сравнения	Влияние на первичную конечную точку
Sakai и Miura	Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ	Проспективное когортное исследование	184	Эмпаглифлозин vs лузоглифлозин vs тофоглифлозин	-	Значительное снижение септального E/e' ($-6,73 \pm 0,009$; $p=0,003$) и латерального E/e' ($-8,35 \pm 0,008$, $p=0,044$) через 12 нед
Akasaka и соавт.	Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ	Рандомизированное контролируемое исследование	68	Ипраглифлозин	Обычное лечение	E/e' составляло $11,0 \pm 2,8$ в исходном состоянии и $10,4 \pm 2,8$ через 24 нед (разница незначительна)
Matsutani и соавт.	Пациенты с СД 2-го типа и СНсФВ	Проспективное исследование	37	Канаглифлозин	-	Среднее значение септального E/e' значительно уменьшилось (с $13,7 \pm 3,5$ до $12,1 \pm 2,8$; $p=0,001$)
Soga и соавт.	Пациенты с СД 2-го типа и ХСН	Проспективное исследование	58	Дапаглифлозин	-	Через 6 мес после приёма дапаглифлозина соотношение E/e' значительно снизилось: с 9,3 до 8,5 см/с ($p=0,020$)

Примечание. СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса.

Note. СНсФВ — heart failure with preserved ejection fraction.

что приводит к улучшению диастолической функции. Также было обнаружено, что при приёме ингибиторов SGLT2 повышается содержание эритропоэтина, поскольку ингибирование глюкозы в проксимальных канальцах почек снижает потребление кислорода и тем самым ускоряет восстановление выработки эритропоэтина. Как показано в других исследованиях, эритропоэтин обладает кардиопротекторным действием. Другой возможный механизм повышения концентрации Hb — это уменьшение объёма плазмы крови вследствие осмотического диуреза и натрийуретического эффекта. Такое уменьшение внутрисосудистого объёма снижает нагрузку на сердце у пациентов с СН [18].

Рандомизированное контролируемое исследование Santos-Gallego и соавт. с участием 84 пациентов с СНсФВ показало, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, имело место большее снижение конечного диастолического и систолического объёма ЛЖ, а также снижение массы ЛЖ по сравнению с группой, получавшей плацебо. Помимо эффективности, это исследование также продемонстрировало хороший профиль безопасности применения ингибиторов SGLT2 у недиабетиков в связи с отсутствием случаев гипогликемии, кетоацидоза, мочевых/генитальных инфекций или ампутаций [19].

В вышеупомянутых исследованиях принимали участие пациенты с СД 2-го типа. Число исследований, посвящённых воздействию ингибиторов SGLT2 на недиабетических пациентов с СНсФВ, ограничено. Однако проводились исследования ингибиторов SGLT2 на недиабетических животных моделях (табл. 4). Так, Carretta и соавт. сообщали, что у недиабетических крыс с гипертонией и диастолической дисфункцией 6-недельный приём дапаглифлозина улучшил диастолические параметры, что проявилось увеличением отношения E/A и снижением конечной диастолической жёсткости ЛЖ, измеренной по отношению конечно-диастолического давления к конечно-диастолическому объёму [20].

В исследовании Santos-Gallego и соавт., которое проводилось на свиньях с СНсФВ после инфаркта миокарда,

сообщалось об улучшении эхокардиографических параметров диастолической функции, что может дать полезную информацию для будущих работ на моделях с СНсФВ на людях. Более высокое значение величины e' по сравнению с плацебо было достигнуто после приёма эмпаглифлозина в течение 2 мес после перенесённого инфаркта миокарда. В группе приёма эмпаглифлозина также наблюдали улучшение расслабления ЛЖ, о чём свидетельствовали более высокая скорость распространения волны в M-режиме и время изоволюметрического расслабления. У свиней, получавших эмпаглифлозин, отмечено более низкое соотношение E/ e' [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 оказывают положительное воздействие на эхокардиографические параметры, по которым диагностируют СНсФВ. В исследованиях, включённых в наш обзор, в качестве первичной конечной точки в основном использовали показатель E/ e' . По мере накопления данных и их анализа возможно, что в будущих рекомендациях будет предусмотрено разделение между терапией СНсФВ, СНсрФВ и СНснФВ. Для изучения воздействия ингибиторов SGLT2 на недиабетических пациентов с СНсФВ необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы определить их безопасность и эффективность в лечении СНсФВ независимо от коморбидных состояний пациентов. Как указывалось выше, промежуточное соотношение E/ e' (9–14) обладает меньшей чувствительностью при диагностике СНсФВ. Не рекомендуется его использование в качестве единственного эхокардиографического критерия. Настоящая работа представляет собой обзор литературы с включением лишь 20 работ. В некоторых исследованиях размер выборки был небольшим, поэтому доказательная база ограничена. Для определения эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2 в лечении СНсФВ необходимо дальнейшее выполнение систематических обзоров или метаанализов.

Таблица 4. Воздействие ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию левого желудочка в исследованиях на животных [13, 20]

Table 4. Animal studies showing the effect of SGLT2i on LV diastolic function [13, 20]

Авторы	Субъекты исследования	Дизайн исследования	Размер выборки	Используемый препарат	Сравнение	Результаты
Santos-Gallego и соавт.	Недиабетические свиньи с СНсФВ после индукции инфаркта миокарда	Рандомизированное контролируемое исследование	14	Эмпаглифлозин	Плацебо	Более низкое соотношение E/ e' ($p < 0,05$) после 2 мес приёма препарата
Carretta и соавт.	Недиабетические крысы с прогрессирующей гипертонией и диастолической дисфункцией	Рандомизированное контролируемое исследование	75	Дапаглифлозин	Плацебо и крысы с низкосолевого диеты в качестве сопоставимой по возрасту контрольной группы	Увеличение отношения E/A ($p < 0,001$), уменьшение времени замедления раннего наполнения ЛЖ ($p < 0,05$) и времени изоволюметрического расслабления ($p < 0,001$) после 6 нед приёма дапаглифлозина

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С. Лаксоно — идея работы, написание и редактирование рукописи, утверждение финальной версии рукописи; П.С. Прамесвари — сбор и анализ данных, подготовка и написание рукописи.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. S. Laksono is responsible for the design of the manuscript, manuscript editing, manuscript reviewing, final revision and is the corresponding author; P.S. Prameswari is responsible for the data acquisition, data analysis, manuscript preparation and writing.

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Redfield M.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review // *JAMA*. 2023. Vol. 329, N 10. P. 827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020
2. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. Oct 14.
3. Mumpuni H., Adhi Kusumastuti D., Purnasidha Bagaswoto H., Yuli Setianto B. Epidemiology, Aetiology and Risk Profile of Heart Failure in a Tertiary Referral Hospital: a Report from the Sardjito Heart Failure Registry // *Acta Cardiologia Indonesiana*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 7–12.
4. Egashira K., Sueta D., Komorita T., et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *Korean J Intern Med*. 2022. Vol. 37, N 1. P. 96–108. doi: 10.3904/kjim.2021.272
5. PERKI. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular. Indonesia, 2020. P. 848–853.
6. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association. N HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40, N 40. P. 3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J* // 2021. Vol. 42, N 13. P. 1274.
7. Laksono S., Hosea G.T., Nursshofa Z. Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Novel Therapies // *Brown Hospital Medicine*. 2022. Vol. 1. N 3. Режим доступа: <https://bhm.scholasticahq.com/article/37850-diabetic-cardiomyopathy-pathophysiology-and-novel-therapies>. doi: 10.56305/001c.37850
8. Sotomi Y., Iwakura K., Hikoso S., et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, N 3. P. 2154–2164. doi: 10.1002/ehf2.13302
9. Putra M.G.D., Laksono S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT 2) Inhibitor as A Therapy For Heart Failure With Low Ejection Fraction (HFrEF) // *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2022. Vol. 12. N 2. P. 148–55.
10. Laksono S. Heart Failure Clinic: A Practical Guide for Health Practitioners in Hospitals // *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*. 2022. Vol. 5. N 1. P. 32–36.
11. Besmaya B.M., Laksono S. Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan // *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2023. Vol. 5, N 1. P. 71–85. doi: 10.24123/mpi.v5i1.5266
12. Laksono S., Syukran. Management of Heart Failure in the Hospital: A Clinical Approach // *Ahmad Dahlan Medical Journal*. 2023. Vol. 4. N 2. P. 117–132.
13. Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R., et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis / Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021. Vol. 14, N 2. P. 393–407. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.042
14. Redfield M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 19. P. 1868–1877. doi: 10.1056/NEJMcp1511175
15. Akasaka H., Sugimoto K., Shintani A., et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study // *Geriatr Gerontol Int*. 2022. Vol. 22, N 4. P. 298–304. doi: 10.1111/ggi.14363
16. Sakai T., Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study // *Circ Rep*. 2019. Vol. 1, N 7. P. 286–295. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0018
17. Soga F., Tanaka H., Tatsumi K., et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure UMIN000019789 UMIN // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 132. doi: 10.1186/s12933-018-0775-z
18. Matsutani D., Sakamoto M., Kayama Y., et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 73. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9
19. Santos-Gallego C.G., Vargas-Delgado A.P., Requena-Ibanez J.A., et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, N 3. P. 243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
20. Cappetta D., De Angelis A., Ciuffreda L.P., et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium // *Pharmacol Res*. 2020. N 157. P. 104781. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104781

REFERENCES

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827–838. doi: 10.1001/jama.2023.2020
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. Oct 14
3. Mumpuni H, Adhi Kusumastuti D, Purnasidha Bagaswoto H, Yuli Setianto B. Epidemiology, Aetiology and Risk Profile of Heart Failure in a Tertiary Referral Hospital: a Report from the Sardjito Heart Failure Registry. *Acta Cardiologia Indonesiana*. 2020;7(1):7–12.
4. Egashira K, Sueta D, Komorita T, et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):96–108. doi: 10.3904/kjim.2021.272
5. PERKI. *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular*. Indonesia; 2020. P. 848–853.
6. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(13):1274.
7. Laksono S, Hosea GT, Nurushofa Z. Diabetic Cardiomyopathy: Pathophysiology and Novel Therapies. *Brown Hospital Medicine*. 2022;1(3). Available from: <https://bhm.scholasticahq.com/article/37850-diabetic-cardiomyopathy-pathophysiology-and-novel-therapies>. doi: 10.56305/001c.37850
8. Sotomi Y, Iwakura K, Hikoso S, et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2154–2164. doi: 10.1002/ehf2.13302
9. Putra MGD, Laksono S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT 2) Inhibitor as A Therapy For Heart Failure With Low Ejection Fraction (HFrEF). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2022;12(2):148–55.
10. Laksono S. Heart Failure Clinic: A Practical Guide for Health Practitioners in Hospitals. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*. 2022;5(1):32–36.
11. Besmaya BM, Laksono S. Mekanisme Penghambat Sodium-Glukosa Transport Protein-2 (SGLT2-i) pada Penyakit Kardiovaskular: Sebuah Tinjauan. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2023;5(1):71–85. (In Indonesian). doi: 10.24123/mppi.v5i1.5266
12. Laksono S, Syukran. Management of Heart Failure in the Hospital: A Clinical Approach. *Ahmad Dahlan Medical Journal*. 2023;4(2):117–132.
13. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):393–407. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.042
14. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868–1877. doi: 10.1056/NEJMcp1511175
15. Akasaka H, Sugimoto K, Shintani A, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(4):298–304. doi: 10.1111/ggi.14363
16. Sakai T, Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Novel Prospective Cohort Study. *Circ Rep*. 2019;1(7):286–295. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0018
17. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):132. doi: 10.1186/s12933-018-0775-z
18. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. doi: 10.1186/s12933-018-0717-9
19. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243–255. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008
20. Cappetta D, De Angelis A, Ciuffreda LP, et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res*. 2020;(157):104781. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104781

ОБ АВТОРАХ

* **Лаксоно Сидхи**, врач, менеджер здравоохранения;
адрес: Индонезия, 13460, Тангеранг, провинция Бантен,
Джл. Раден Патах д. 1;
ORCID: 0000-0002-2959-8937;
e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Прамесвари Прита Саскя;
ORCID: 0009-0004-0948-6307;
e-mail: pritamprameswari@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Laksono Sidhi**, MD, healthcare manager;
address: 1 Jl. Raden Patah Str., Tangerang City, Banten Province,
13460, Indonesia;
ORCID: 0000-0002-2959-8937;
e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Prita Saskya Prameswari;
ORCID: 0009-0004-0948-6307;
e-mail: pritamprameswari@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622871>

Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с признаками дисплазии соединительной ткани и наследственной тромбофилией: клинический случай

В.С. Феоктистова, С.А. Болдуева, Т.Я. Бурак, В.Э. Кретова

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА) — это заболевание, которое развивается без связи с интракоронарным вмешательством, атеросклерозом, расслоением аорты или механической травмой и характеризуется образованием ложного просвета (интрамуральной гематомы) в стенке коронарной артерии (КА) с нарушением кровотока по ней и ишемией миокарда в области поражённой КА. СДКА чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста (≤ 50 лет), у которых она становится причиной острого инфаркта миокарда (ИМ) в 24–35% случаев. СДКА нередко упускают из вида как причину ИМ, что в случае неправильной трактовки ангиографической картины и отсутствия доступа к внутрисосудистым методам визуализации может привести к неверной тактике ведения пациента.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай СДКА, приведшей к развитию ИМ у молодой женщины с признаками дисплазии соединительной ткани и наследственной тромбофилией, у которой ангиографическая картина заболевания напоминала фокальный атеросклероз, и в процессе инвазивной тактики лечения возникли специфические осложнения, подтверждающие вероятный генез обструкции КА.

Заключение. СДКА является сложным заболеванием с внезапным началом и неоднозначным прогнозом. В большинстве случаев СДКА развивается у молодых женщин с отсутствием сердечно-сосудистых факторов риска, и из-за сходства признаков и симптомов СДКА с другими более распространёнными заболеваниями (главным образом с ИМ) её трудно диагностировать. Следует помнить, что на ангиограмме СДКА может маскироваться под фокальный стеноз, имитируя атеросклеротическую бляшку. «Золотым стандартом» диагностики СДКА является оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ позволяет визуализировать состояние всех стенок КА и разобраться в патогенетических механизмах ИМ. При невозможности выполнения ОКТ вслед за диагностической КАГ у молодых пациентов в сомнительных случаях целесообразно оценить вероятность дисплазии соединительной ткани и риск возникновения СДКА, что позволит не ошибиться в выборе тактики ведения и лечения больного. Техническая доступность внутрикоронарных методов визуализации снизит частоту диагностических, а, следовательно, и тактических ошибок.

Ключевые слова: спонтанная диссекция; инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; инфаркт миокарда у молодой женщины; тромбофилия; дисплазия соединительной ткани; клинический случай.

Как цитировать:

Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Бурак Т.Я., Кретова В.Э. Спонтанная диссекция коронарной артерии у молодой женщины с признаками дисплазии соединительной ткани и наследственной тромбофилией: клинический случай // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 81–90.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622871>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622871>

Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with signs of connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia: clinical case

Valeria S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Taras Y. Burak, Veronika E. Kretova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is a disease that develops unrelated to intracoronary intervention, atherosclerosis, aortic dissection, or mechanical trauma and causes a false lumen (intramural hematoma) in the wall of the coronary artery (CA) with impaired blood flow in it and myocardial ischemia in the affected region of the CA. SCAD most often develops in young and middle-aged adults (aged ≤ 50 years); among women, it becomes the culprit in 24%–35% of cases of acute myocardial infarction (MI). SCAD is a risk factor for MI, and incorrect interpretation of the angiographic picture and intravascular imaging methods can lead to incorrect tactics of patient behavior.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: This article presents a clinical case of SCAD leading to the development of MI in a young woman with concomitant connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia. The angiographic disease course resembled focal atherosclerosis, and in the course of invasive management, complications had arisen, confirming the probable genesis of coronary artery obstruction.

CONCLUSION: SCAD is a complex disease, with a sudden onset and an ambiguous prognosis. In most cases, SCAD develops in young women in the absence of cardiovascular factors. It is difficult to diagnose because its signs and symptoms are similar to more common diseases, mainly MI. SCAD can masquerade as focal stenosis on an angiogram, mimicking an atherosclerotic plaque. The «gold standard» for diagnosing SCAD is optical coherence tomography (OCT). OCT enables the visualization of the state of all coronary artery walls and elucidates the pathogenetic mechanisms of MI. If performing OCT is impossible after diagnostic coronary angiography in young patients in suspected cases, the likelihood of DST and SCAD risk must be assessed to avoid errors in choosing treatments. The technical accessibility of intracoronary imaging methods reduces the frequency of diagnostic and, consequently, treatment errors.

Keywords: spontaneous dissection; myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries; myocardial infarction in young women; thrombophilia; connective tissue dysplasia; clinical case.

To cite this article:

Feoktistova VS, Boldueva SA, Burak TY, Kretova VE. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman with signs of connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia: clinical case. *CardioSomatics*. 2024;15(1):81–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622871>

Received: 30.10.2023

Accepted: 15.12.2023

Published online: 03.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА) — заболевание, которое развивается без связи с интракоронарным вмешательством, атеросклерозом, расслоением аорты или механической травмой и характеризуется образованием ложного просвета (интрамуральной гематомы) в стенке коронарной артерии (КА) с нарушением кровотока по ней и ишемией миокарда в области поражённой КА [1, 2]. Интрамуральная гематома при СДКА формируется вследствие нарушения целостности эндотелиально-интимального слоя КА (гипотеза «изнутри наружу») или разрыва *vasa vasorum* в самой стенке КА без повреждения интимы (гипотеза «снаружи внутрь») [3]. СДКА чаще развивается у женщин молодого и среднего возраста (≤ 50 лет), у которых она становится причиной острого инфаркта миокарда (ИМ) в 24–35% случаев [4].

Механизм возникновения СДКА до сих пор не ясен, но врождённое или приобретённое нарушение структуры соединительной ткани артерий рассматривают как предрасполагающий фактор [1, 2, 4, 5]. Наиболее часто СДКА развивается у женщин во время беременности и в послеродовом периоде, у лиц с фибромускулярной дисплазией стенок артерий, описаны случаи СДКА у пациентов с наследственной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), с системными воспалительными заболеваниями, при приёме заместительной гормональной терапии, в том числе оральных контрацептивов [1, 2]. Для больных с СДКА характерно наличие классических факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. В большинстве случаев провоцирующими факторами СДКА служат сильный эмоциональный стресс (41%) и экстремальная статическая физическая нагрузка (24%) [7].

СДКА нередко упускают из вида при ИМ без обструкции КА (ИМБОКА), что в случае неправильной трактовки ангиографической картины и отсутствия доступа к внутрисосудистым методам визуализации (оптической когерентной томографии, ОКТ, или внутрисосудистому ультразвуковому исследованию) может привести к неверной тактике ведения пациента [6]. Лечение СДКА индивидуально для каждого конкретного больного, однако основано на 2 основных принципах: консервативной медикаментозной терапии (антиагреганты, β -блокаторы, нитропрепараты) и, если это необходимо, инвазивном лечении (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ — баллонная ангиопластика и/или стентирование КА). Однако выполнение ЧКВ в случае СДКА нежелательно, поскольку из-за ранимости интимы нередко приводит к осложнениям в виде увеличения протяжённости диссекции КА [1, 2, 4, 8].

Далее представлен клинический случай СДКА у молодой женщины с признаками ДСТ и наследственной тромбофилией, у которой ангиографическая картина СДКА напоминала фокальный атеросклероз, наблюдалась клиническая картина острого ИМ, и в процессе инвазивной тактики лечения возникли специфические осложнения, подтверждающие вероятный генез обструкции КА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Пациентка К., 42 года, европеоидной расы, без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска доставлена бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическую клинику с диагнозом: «ИБС, острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST». Осложнения: класс сердечной недостаточности I (по Killip).

В конце рабочего дня на фоне эмоционального напряжения (аудиторская проверка подразделения, которым руководила пациентка) внезапно, впервые в жизни у пациентки возникли чувство нехватки воздуха и сжимающая боль за грудиной. В течение 10–15 мин интенсивность болевого синдрома стала нарастать, появилось ощущение ломоты в руках, для облегчения состояния больная легла на пол и вызвала скорую помощь. Самостоятельно лекарственных препаратов не принимала. На момент приезда врачей пациентка была гемодинамически стабильна. По данным электрокардиографии (ЭКГ), на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд./мин регистрировалась элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V₁–V₅ (рис. 1). Согласно протоколу по ведению больных с острыми коронарными синдромами на догоспитальном этапе, бригадой скорой медицинской помощи были выполнены неотложные мероприятия: внутривенно введено 2 мл 0,005% фентанила и 5000 ЕД гепарина натрия, сублингвально пациентка получила 250 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) и 300 мг клопидогрела.

Из анамнеза жизни известно, что женщина росла и развивалась соответственно возрасту, в умственном и физическом развитии от сверстников не отставала. Замужем, работает руководителем отдела, ведёт активный образ жизни (3 раза/нед по 1,5 ч занимается в танцевальном клубе). Боли в груди в покое или при физической нагрузке ранее не отмечала. Повышение артериального давления $>90/60$ мм рт.ст., сахарный диабет отрицает. Аллергологический анамнез не отягощён. Гинекологический анамнез без особенностей (беременность — 1, роды — 1, менструирует, оральные контрацептивы не принимает). Наследственность не отягощена. Вредных привычек не имеет. Из сопутствующих заболеваний — варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Физикальная диагностика

При физикальном осмотре обратил на себя внимание астенический тип телосложения: рост 160 см, вес 47 кг, индекс массы тела 18 кг/м². Кожный покров обычного цвета и влажности. Периферических отёков нет. Температура тела 36,6 °С. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. ЧСС 72 уд./мин, артериальное давление 90/60 мм рт.ст., частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется.

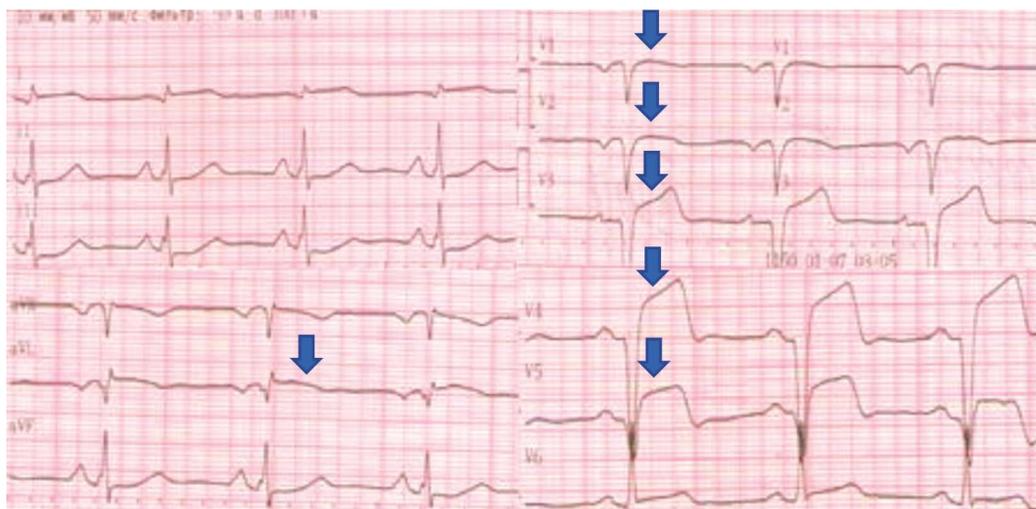


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки К. при поступлении в стационар.
Fig. 1. Electrocardiogram of patient K. on admission to the hospital.



Рис. 2. Коронарограмма пациентки К. при поступлении. 95% стеноз передней межжелудочковой артерии от устья с переходом на проксимальную треть.
Fig. 2. Coronarogram on admission. Stenosis of 95% of AIVA from the orifice with transition to the proximal third.

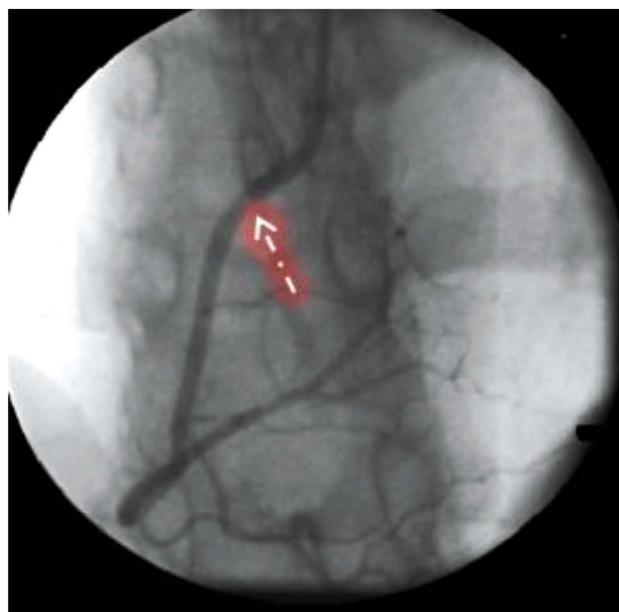


Рис. 3. Коронарограмма пациентки К. при поступлении. Правая коронарная артерия.
Fig. 3. Coronarogram on admission. Right coronary artery.

Вмешательство

Принимая во внимание клиническую картину классической ангинозной боли, изменения на ЭКГ и вираж маркёров повреждения миокарда (тропонин Т — 778,2 пг/мл, клиническое пороговое значение — 100,0 пг/мл), пациентке была экстренно выполнена коронарография (КАГ), по результатам которой визуализировалась ангиографическая картина 95% стеноза проксимальной трети передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) от устья с переходом на проксимальную треть со снижением кровотока до TIMI II (TIMI — шкала оценки перфузии КА после точки окклюзии при КАГ; рис. 2).

Ствол левой КА (ЛКА), диагональная (ДВ) и огибающая ветвь (ОВ) ЛКА, правая КА и ветви правой КА — без

гемодинамических значимых изменений (рис. 2, 3). Принято решение об экстренной реваскуляризации ПМЖА.

При установке проводникового катетера (ПК) EBU 3.5–6Fr отмечались технические сложности ввиду анатомических особенностей ЛКА (короткий ствол) и малого диаметра восходящего отдела аорты, что потребовало смены ПК на 3.5–6Fr. После этого в дистальные отделы ПМЖА был заведён коронарный проводник и произведена преддилатация зоны субокклюзии баллонным катетером 2,0×20 мм при давлении 12 и 14 атм. На контрольной КАГ обнаружены повреждение интимы в приустьевом отделе ПМЖА с резким ограничением кровотока до TIMI I и диссекция в приустьевом отделе ОВ с формированием субинтимальной гематомы и ограничением кровотока до TIMI I, что клинически сопровождалось развитием ангинозного приступа (рис. 4).

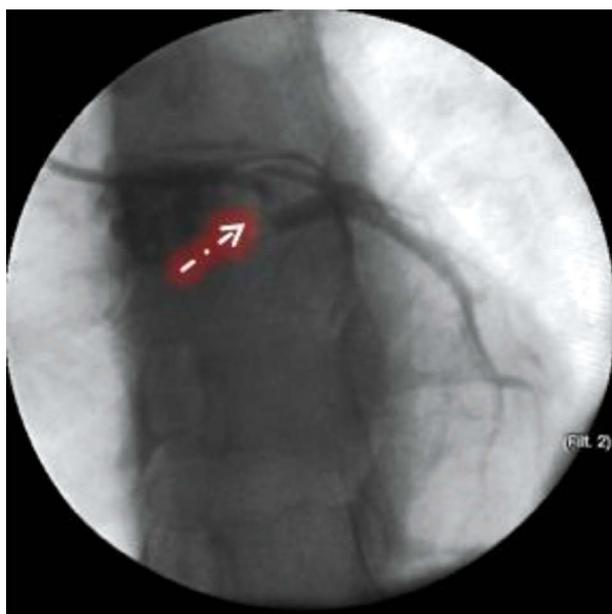


Рис. 4. Контрольная коронарограмма пациентки К. Линейная диссекция в приустьевом отделе огибающей ветви левой коронарной артерии, возникшая при установке проводникового катетера.

Fig. 4. Control coronarogram. Linear dissection in the left circumflex coronary artery, which occurred during guidewire catheter placement.



Рис. 5. Контрольная коронарограмма пациентки К. Восстановленный кровоток по ветвям левой коронарной артерии с отсутствием диссекций и резидуальных стенозов.

Fig. 5. Control coronarogram. Restored blood flow through the branches of the left coronary artery with the absence of dissections and residual stenoses.

Далее выполнена ангиопластика в зоне диссекции ОВ баллонным катетером 2,0×20 мм под давлением 14 атм. (дважды) с восстановлением антеградного кровотока по ОВ до степени TIMI III. От устья ОВ имплантирован коронарный стент с лекарственным покрытием 4,0×18 мм (EES) давлением 12 атм. При контрольной ангиографии диссекций и резидуального стеноза не обнаружено, кровоток по ОВ её ветвям — со скоростью TIMI III. После была проведена ангиопластика в устье ПМЖА баллонным катетером 2,5×20 мм под давлением 14 и 16 атм., и от устья ПМЖА до устья диагональной ветви ДВ имплантирован коронарный стент с лекарственным покрытием 3,0×28 мм (EES) давлением 14 атм. При контрольной ангиографии диссекции и резидуальный стеноз отсутствуют, кровоток по бассейну ПМЖА восстановлен со скоростью TIMI III (рис. 5).

Эхокардиография выполнена после ЧКВ: избытка жидкости в полости перикарда не найдено, фракция выброса составила 44%, левый желудочек и левое предсердие не увеличены, миокард не утолщён. Визуализировалась акинезия срединной части межжелудочковой перегородки, верхушки, срединных сегментов передней и боковой стенки. Правые отделы сердца не расширены, глобальная сократимость правого желудочка не снижена. Данных за аневризму и расслоение аорты не выявлено: аорта — 30 мм в области синусов и 31 мм — в восходящем отделе, стенки уплотнены, клапан трёхполулунный, не изменён, нарушений кровотока нет. Обнаружена миксоматозная дегенерация створок митрального (1-й ст.) и трикуспидального (1-й ст.) клапана с митральной регургитацией 1-й ст.

и трикуспидальной регургитацией 2-й ст. Лёгочный ствол не расширен, давление в лёгочной артерии не повышено.

По результатам лабораторного обследования: клинический анализ крови — без особенностей, общий анализ мочи — без изменений. По биохимическому анализу крови нарушений со стороны функции печени, поджелудочной железы и почек не обнаружено. Липидный профиль: общий холестерин — 4,2 ммоль/л (норма 3,4–5,2 ммоль/л), липопротеины низкой плотности — 2 ммоль/л (норма <3 ммоль/л), липопротеины высокой плотности — 1,99 ммоль/л (умеренный риск — 1,15–1,68 ммоль/л, высокий риск — <1,15 ммоль/л норма). Тиреотропный гормон — 0,46 мЕД/л (норма 0,4–4,0 мЕД/л).

Диагноз

Клинический диагноз

Основной: «ИБС: острый распространённый передний Q-инфаркт миокарда; баллонная вазодилатация со стентированием ПМЖА и ОВ ЛКА. Пролапс митрального и трикуспидального клапана».

Сопутствующий: «Варикозное расширение вен нижних конечностей».

Динамика и исходы

Несмотря на первоначальную ангиографическую картину фокального стеноза, отсутствие факторов риска ИБС у молодой женщины астенического телосложения с признаками пролапса митрального и трикуспидального клапана и

выраженная контактная ранимость интимы КА с возникновением диссекций во время проведения ЧКВ позволили предположить, что причиной ИМ у пациентки могла стать СДКА. Во время ЧКВ не было технических возможностей для выполнения большой ОКТ и внутрисосудистого ультразвукового исследования, в связи с чем мы попытались выяснить, имелись ли у пациентки условия и факторы риска для возникновения СДКА. По результатам обследования у пациентки не обнаружено признаков системных воспалительных заболеваний, в анамнезе отсутствовала предшествующая инфекция, женщина не получала заместительной гормональной терапии. Учитывая особенности телосложения и пролапсы клапанов, была проведена количественная оценка признаков недифференцированной ДСТ. Согласно действующим российским клиническим рекомендациям по ДСТ (2017), по внешним маркерам у пациентки был рассчитан диагностический коэффициент (ДК), который позволяет сделать заключение о наличии ДСТ и спрогнозировать её течение [9]. Обнаружены вовлечение костно-мышечной системы (поперечное плоскостопие — ДК=6,42) и гипотрофия мышц (ДК=6,42), кожи (тонкая просвечивающая кожа — ДК=4,57) и её гиперрастяжимость (ДК=10,33), а также, как указано выше, пролапс митрального (ДК=9,18) и трикуспидального клапана (ДК=3,53) и варикозное расширение вен нижних конечностей (ДК=5,83). Суммарный ДК составил 46,28. В соответствии с рекомендациями, ДК >17 свидетельствует о наличии ДСТ, а свыше 23 — о неблагоприятном течении заболевания и развитии осложнений, в том числе таких, как диссекция или разрыв сосудов [10]. Следовательно, ДСТ у нашей больной могла способствовать развитию СДКА, а выраженный эмоциональный стресс выступил триггером.

В качестве ещё одной возможной причины развития ИМ у пациентки рассматривали спонтанный тромбоз КА, в связи с чем был проведён скрининг на антифосфолипидный синдром и наследственную тромбофилию. Содержание волчаночного антикоагулянта (33,10 с), уровень антител к β_2 -гликопротеину (6,85 ЕД/мл), кардиолипину IgG (2,0 ЕД/мл) и IgM (2,0 0 ЕД/мл), а также значения антиромбина III (97,20%) находились в пределах референсных значений. Выполнено молекулярно-генетическое исследование свёртывающей системы крови — F5 (фактор V) G 1691A; F2 (протромбин) G 20210; FGB (фибриноген) -455 G >A; F13A1 (фактор XIII) Arg353Gln, а также системы фибринолиза — SERPINE 1 (PAI-1) -675 5G >4G и тромбоцитарного звена гемостаза — ITGA2 (GP Ia): C807, ITGB3 (GP IIIa): T1565C (L33P). Таким образом, данных за антифосфолипидный синдром не получено, но выявлены признаки наследственной тромбофилии в виде лейденовской мутации в гетерозиготной форме и предрасположенности к снижению активности фибринолитической системы (гетерозиготное носительство полиморфизма -675 5G/4G гена *PAI-1*), а также повышение функциональной активности тромбоцитов (гетерозиготное носительство полиморфизма -T1565C гена *GP IIIa*).

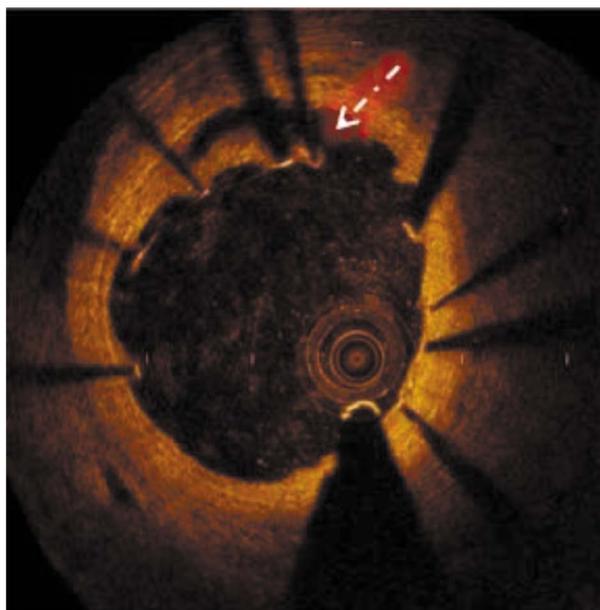


Рис. 6. Изображение оптической когерентной томографии передней межжелудочковой артерии в приустьевом отделе. Стрелкой указаны разрыв интимы с формированием субинтимальной гематомы, а также мальпозиция страт стента.
Fig. 6. Optical coherence tomography image of AIVA in the aortic section. The arrow indicates intimal rupture with formation of subintimal hematoma, as well as malposition of the stent strut.

Возможной причиной ИМ у больной могли также оказаться эрозия небольшой атеросклеротической бляшки или её повреждение, но для верификации этих процессов также были нужны внутрикoronарные методы визуализации. Ввиду того, что к моменту выписки из стационара причина ИМ установлена не была, лечение пациентки проводили согласно протоколу ведения больных с ИМ 1-го типа после стентирования. При выписке из стационара рекомендовали приём тикагрелора (180 мг/сут), АСК (100 мг/сут), ивабрадина (5 мг/сут), рамиприла (1,25 мг/сут) и аторвастатина (20 мг/сут). β -Блокаторы не назначали в связи с гипотонией.

Спустя 8 нед от момента развития ИМ в плановом порядке пациентке были проведены контрольная КАГ и ОКТ КА. В случае СДКА ОКТ также необходима для оценки прилегания стента к КА, так как после разрешения интрамуральной гематомы просвет сосуда увеличивается и может не соответствовать размеру ранее имплантированного стента [5]. По результатам повторной КАГ: ПМЖА, ОВ — без гемодинамически значимых изменений, стенты проходимы.

При выполнении ОКТ ПМЖА обнаружены недостаточное прилегание страт в проксимальной и средней части стента и отсутствие его эндотелизации, а также разрыв интимы в приустьевом отделе ПМЖА и протяжённая (>20 мм) субинтимальная гематома, выходящая за пределы области стентирования до бифуркации ПМЖА с ДВ. На всём протяжении ПМЖА визуализировалась трёхслойная структура её стенки без признаков атеросклеротического поражения (рис. 6, 7).

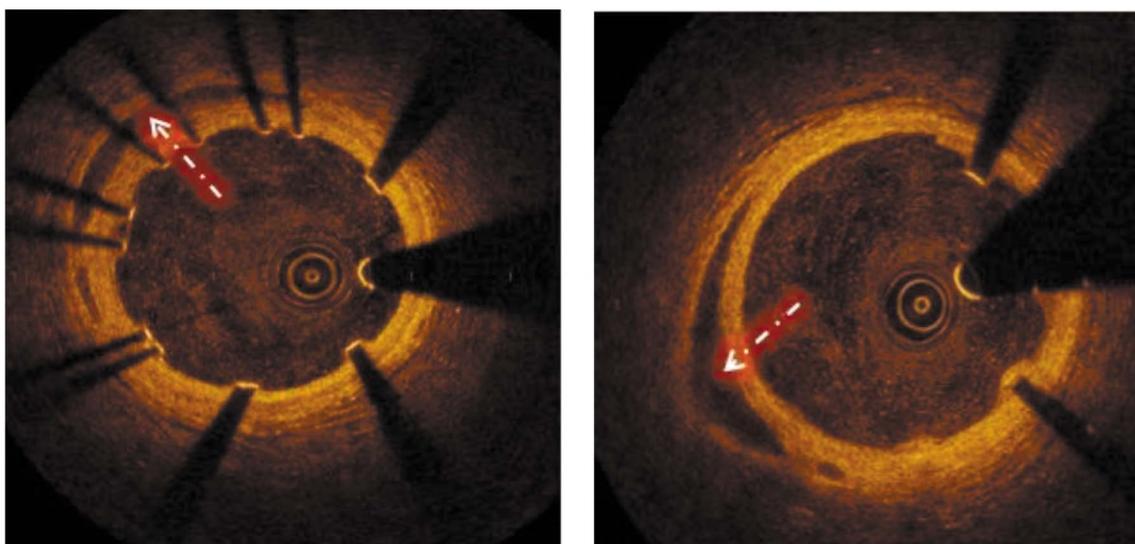


Рис. 7. Визуализация при оптической когерентной томографии субинтимальной гематомы на уровне средней трети передней межжелудочковой артерии.

Fig. 7. OCT visualization of subintimal hematoma at the level of the middle third of AIVA.

По данным ОКТ ОВ, прилегание стента хорошее на всём протяжении, мальпозиции нет, признаки атеросклероза отсутствуют. Одновременно проведена баллонная ангиопластика в проксимальном отделе стента ПМЖВ баллоном TREK 3,25×25 мм под давлением 12 атм. При повторной ОКТ ПМЖА отмечено улучшение прилегания страт стента, значимой мальпозиции нет.

Таким образом, полученные результаты ОКТ с высокой долей вероятности свидетельствуют о том, что причиной ИМБОКА у нашей пациентки стала СДКА 3-го типа.

Прогноз

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и её хорошую приверженность к выполнению рекомендаций по образу жизни и лечению, прогноз для жизни благоприятный. Однако, принимая во внимание высокий суммарный ДК ДСТ (46,28), предрасполагающий к неблагоприятному течению заболевания и развитию осложнений, не исключается вероятность рецидива СДКА. Перед написанием статьи (через 2 года после описываемого события) пациентка была приглашена в клинику и обследована: ангинозной боли и признаков сердечной недостаточности не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно классификации J. Saw, существует 3 основных ангиографических типа СДКА [10]. При типе 1 (29,1% случаев) имеются классический продольный дефект заполнения контрастным веществом КА, двойной проток (ложный канал); этот тип наиболее прост для распознавания. Тип 2 (67,5% случаев) представляет собой диффузное, гладкое, обычно >20 мм сужение КА различной степени выраженности. Тип 3 (3,4% случаев) выглядит как фокальный стеноз, часто ошибочно принимается за атеросклеротическую

бляшку. Не имеющие классических признаков диссекции тип 2 и 3 СДКА чаще всего недооценивают, и без внутрикоронарных методов визуализации они могут приводить к неправильной трактовке ангиограмм, а при выполнении ЧКВ — к развитию осложнений, как в случае с нашей пациенткой [5, 6, 10].

Фактором риска развития СДКА в представленном случае, по всей видимости, выступила имеющаяся у пациентки ДСТ. По данным литературы, у пациентов с ДСТ это осложнение развивается в 5% случаев [4].

Возникает вопрос, какую роль в развитии заболевания играла обнаруженная у пациентки наследственная тромбофилия? Дело в том, что одним из фенотипических проявлений ДСТ является тромбгеморрагический синдром. С ранних лет у людей с ДСТ может иметься склонность и к кровоточивости, и к тромбогенным событиям. Для них характерны лёгкое образование гематом, носовые кровотечения, повышенная контактная ранимость слизистых оболочек при эндоскопических процедурах и при воздействии физического триггера (операция, беременность, авиаперелёт), возникновение венозных и артериальных тромбозов. Репродуктивный анамнез женщин с ДСТ нередко отягощён ранними и поздними осложнениями беременности: замершая беременность, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность, отслойка нормально расположенной плаценты, кровотечения при беременности и родах [9]. Следовательно, обнаруженная у нашей пациентки наследственная тромбофилия — это, скорее, закономерность, а не случайная находка. Схожие данные по наличию полиморфизмов генов, ответственных за гемостаз, А.В. Ягода и соавт. обнаружили у молодых людей с внешними признаками ДСТ и малыми аномалиями развития [11–13]. Однако несмотря на то, что по результатам лабораторного обследования наша пациентка оказалась склонна к тромбообразованию, эпизодов

спонтанных тромбозов в анамнезе у неё не имелось. Принимая во внимание гетерозиготное носительство генов тромбофилии у нашей больной, отсутствие в анамнезе эпизодов спонтанных тромбозов, остаётся неясным, оказала ли наследственная тромбофилия какое-либо влияние на ход произошедшего сосудистого события. Возможно, тромбофилия привела к ограничению распространения диссекции КА изначально, а также в процессе ЧКВ.

Согласно Консенсусу европейского и американского общества кардиологов, в отличие от ИМ 1-го типа, при ИМ, развившемся вследствие СДКА, предпочтительна консервативная тактика ведения (клопидогрел, АСК, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [1, 2, 4, 5], что обусловлено способностью СДКА самостоятельно стабилизироваться и заживать (этот эффект наблюдают у 70–97% больных, начиная с первых дней и до 1–1,5 мес после индексного события) [5]. Реваскуляризация у пациентов с СДКА сопряжена с повышенным риском анте- или ретроградного расширения зоны диссекции из-за восприимчивости интимы артерий к возникновению ятрогенных реакций во время манипуляций с катетером, баллонирования и стентирования КА, она ведёт к неоднозначному прогнозу. Частота осложнений ЧКВ при СДКА, по данным разных авторов, колеблется в пределах 20–60% [5, 8]. Вместе с тем стентирование при СДКА является быстрым и эффективным способом восстановления кровотока в истинном просвете КА, способствует уменьшению ишемии миокарда и герметизации зоны диссекции [14]. Интервенционное вмешательство у больных с СДКА оправдано, если существуют признаки рецидивирующей или постоянной ишемии миокарда, жизнеугрожающих нарушений ритма, пациент гемодинамически нестабилен, а также в ситуациях, когда диссекция

развивается в главном стволе ЛКА и/или в проксимальном сегменте магистральных артерий [4].

Таким образом несмотря на то, что наша пациентка изначально была недооценена в отношении высокой вероятности развития СДКА как причины острого ИМ, тактика её лечения была верной. Вместе с тем недостаточное внимание к признакам ДСТ у больной привело к недооценке возможности развития интраоперационных осложнений (контактной диссекции устья ОВ ЛКА и протяжённой диссекции ПМЖА после ангиопластики). Эти факторы нужно принимать во внимание при ЧКВ у пациентов без факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СДКА является сложным заболеванием с внезапным началом и неоднозначным прогнозом. В большинстве случаев СДКА развивается у молодых женщин с отсутствием сердечно-сосудистых факторов риска, и из-за сходства признаков и симптомов СДКА с другими более распространёнными заболеваниями (главным образом с ИМ) её трудно диагностировать. Следует помнить, что на ангиограмме СДКА может маскироваться под фокальный стеноз, имитируя атеросклеротическую бляшку. «Золотым стандартом» диагностики СДКА является ОКТ. ОКТ позволяет визуализировать состояние всех стенок КА и разобраться в патогенетических механизмах ИМ. При невозможности выполнения ОКТ вслед за диагностической КАГ у молодых пациентов в сомнительных случаях целесообразно оценить вероятность ДСТ и риск возникновения СДКА, что позволит не ошибиться в выборе тактики ведения и лечения больного. Безусловно, техническая доступность внутрикоронарных методов визуализации снизит частоту диагностических, а, следовательно, и тактических ошибок.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.С. Феоктистова — анализ и интерпретация фактических данных, редактирование и написание рукописи, разработка концепции статьи; С.А. Болдуева — редактирование и написание рукописи, утверждение текста статьи; Т.Я. Бурак — анализ данных, написание рукописи; В.Э. Кретова — получение фактических данных, анализ данных литературы, общение с пациенткой.

Информированное согласие. Пациенткой была подписана форма добровольного информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «CardioSomatica», а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала (дата подписания 15.08.2023).

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. V.S. Feoktistova — analysis and interpretation of actual data, editing and writing of the article, development of the concept of the article; S.A. Boldueva — editing and writing, approval of the text of the article; T.Y. Burak — analyzing data, writing of the article; V.E. Kretova — obtaining actual data, analysis of the literature, communication with the patient.

Informed consent. Written consent was obtained from the patient for publication of personal medical information in anonymized form in the journal "CardioSomatics", as well as for the transfer of an electronic copy of the signed informed consent form to the editorial staff of the journal (signing date 15.08.2023).

Funding source. Not specified.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adlam D., Alfonso F., Maas A., et al. European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N 36. P. 3353–3368. doi: 10.1093/eurheartj/ehy080
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. Saw J., Mancini G.B.J., Humphries K.H. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68, N 14. P. e297–e312. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.034. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68, N 14. P. 1606.
4. Garcia-Guimarães M., Bastante T., Antuña P., et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Mechanisms, Diagnosis and Management // *Eur Cardiol*. 2020. N 15. P. 1–8. doi: 10.15420/ecr.2019.01
5. 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
6. Tamis-Holland J.E., Jneid H., Reynolds H.R., et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. 2019. Vol. 139, N 18. P. e891–e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670
7. Saw J., Aymong E., Sedlak T., et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes // *Circ Cardiovasc Interv*. 2014. Vol. 7, N 5. P. 645–655. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760
8. Cano-Castellote M., Afanador-Restrepo D.F., González-Santamaría J., et al. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Spontaneous Coronary Artery Dissection in Peripartum Women // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11, N 22. P. 6657. doi: 10.3390/jcm11226657
9. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Т. 13, № 1–2. С. 137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
10. Saw J., Humphries K., Aymong E., et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 9. P. 1148–1158. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.053
11. Ягода А.В., Айрапетян Л.А. Полиморфизмы генов тромбофилии при некоторых висцеральных признаках соединительнотканной дисплазии // *Терапия*. 2020. Т. 6, № 40. С. 46–51. doi: 10.18565/therapy.2020.6.46-51
12. Ягода А.В., Айрапетян Л.А. Гены тромбофилии при внешних признаках дисплазии соединительной ткани и малых аномалиях развития // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021. Т. 16, № 1. С. 21–27. doi: 10.14300/mnnc.2021.16006
13. Ягода А.В., Айрапетян Л.А. Генетические аспекты нарушений гемостаза при малых аномалиях сердца // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. Т. 15, № 1. С. 46–52. doi: 10.14300/mnnc.2020.15010
14. Petrou E., Bousoula E., Boutsikou M., et al. Multivessel spontaneous dissection of the left coronary tree in the postpartum period: Case report and review of the literature // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014. Vol. 18, N 24. P. 3743–3746.

REFERENCES

1. Adlam D, Alfonso F, Maas A, et al. European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018;39(36):3353–3368. doi: 10.1093/eurheartj/ehy080
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. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):297–312. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.034. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1606.
4. Garcia-Guimarães M, Bastante T, Antuña P, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Mechanisms, Diagnosis and Management. *Eur Cardiol*. 2020;(15):1–8. doi: 10.15420/ecr.2019.01
5. Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiya*. 2019;59(9):52–63. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.9.10269
6. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670
7. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):645–655. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760
8. Cano-Castellote M, Afanador-Restrepo DF, González-Santamaría J, et al. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Spontaneous Coronary Artery Dissection in Peripartum Women. *J Clin Med*. 2022;11(22):6657. doi: 10.3390/jcm11226657
9. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1–2):137–209. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
10. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1148–1158. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.053
11. Yagoda AV, Airapetian LA. Polymorphisms of thrombophilia genes with some visceral signs of connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;6(40):46–51. (In Russ). doi: 10.18565/therapy.2020.6.46-51
12. Yagoda AV, Airapetian LA. Thrombophilia genes in external signs of connective tissue dysplasia and minor development abnormality. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):21–27. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2021.16006
13. Yagoda AV, Airapetian LA. Genetic aspects of hemostasis disorders in patients with minor heart anomalies. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):46–52. (In Russ). doi: 10.14300/mnnc.2020.15010
14. Petrou E, Bousoula E, Boutsikou M, et al. Multivessel spontaneous dissection of the left coronary tree in the postpartum period: case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3743–3746.

ОБ АВТОРАХ

* **Кретова Вероника Эдуардовна**, студент;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41;
ORCID: 0009-0007-8124-3838;
eLibrary SPIN: 8724-7100;
e-mail: miss.kretova2018@yandex.ru

Феоктистова Валерия Сергеевна, канд. мед. наук,
доцент кафедры;
ORCID: 0000-0003-4161-3535;
eLibrary SPIN: 3714-9090;
e-mail: lerissima@yandex.ru

Болдуева Светлана Афанасьевна, д-р мед. наук,
профессор кафедры;
ORCID: 0000-0002-1898-084X;
eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Бурак Тарас Ярославич, канд. мед. наук, доцент кафедры;
ORCID: 0000-0003-2591-2738;
eLibrary SPIN: 6415-9180;
e-mail: burak_t@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Veronika E. Kretova**, student;
address: 41 Kirochnaya Str., 191015, Saint-Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0007-8124-3838;
eLibrary SPIN: 8724-7100;
e-mail: miss.kretova2018@yandex.ru

Valeria S. Feoktistova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-4161-3535;
eLibrary SPIN: 3714-9090;
e-mail: lerissima@yandex.ru

Svetlana A. Boldueva, MD, Dr. Sci. (Med.), department professor;
ORCID: 0000-0002-1898-084X;
eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Taras Y. Burak, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0003-2591-2738;
eLibrary SPIN: 6415-9180;
e-mail: burak_t@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



**Н.В. Перова,
12.08.1939–20.12.2023 гг.**

20 декабря 2023 года в возрасте 84 лет ушла из жизни Наталия Владимировна Перова — всемирно известный учёный, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Наталия Владимировна посвятила всю свою жизнь научно-педагогической деятельности, работая с 1963 года в одном и том же научном отделе одного учреждения (в настоящее время — Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Н.В. Перова — один из основоположников отечественной клинической и популяционной липидологии; исследования в области изучения системы транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови и механизмов их участия дислипидемий в атерогенезе принесли ей широкую известность в нашей стране и за рубежом. Наиболее значимых результатов Н.В. Перова вместе с возглавляемым ею коллективом научного отдела достигли в области исследования состава и структурно-функциональных свойств белковых компонентов липопротеинов — аполипипропротеинов, которые она начала изучать впервые в нашей стране. Будучи врачом-кардиологом, профессор Н.В. Перова все экспериментальные и теоретические исследования показателей обмена и транспорта в плазме крови липидных компонентов связывала и проводила в интересах медицинской науки. Результаты и выводы таких исследований имели и в настоящее время имеют большую значимость для практического здравоохранения, позволяя диагностировать риск ранних форм атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, оценивать прогноз, осуществлять первичную и вторичную их профилактику и коррекцию.

Профессор Н.В. Перова — активный организатор и участник международного сотрудничества в области кардиологии. С 1975 года она активно принимала участие в межправительственном советско-американском (в дальнейшем — в российско-американском) сотрудничестве в области кардиологии по проблеме «Патогенез атеросклероза», совместных сравнительных исследованиях с чешскими, польскими, французскими и немецкими специалистами.

Наталия Владимировна Перова в течение многих лет успешно сочетала научно-практическую и педагогическую деятельность, занимаясь подготовкой аспирантов и соискателей к защите кандидатских и докторских диссертаций, читая лекции для научных сотрудников и специалистов практического здравоохранения, посвящённые вопросам липидологии. Значимое место в её работе занимала и деятельность в научных общественных организациях, она была активным членом ряда российских и зарубежных научных обществ, в том числе членом редколлегий ведущих научно-практических отечественных и зарубежных журналов, включая журнал «CardioСоматика».

Заслуги профессора Наталии Владимировны Перовой отмечены многими наградами: она заслуженный деятель науки Российской Федерации, почётный член Товарищества ведущих кардиологов Европейского общества кардиологов, также ей было присвоено звание «Почётный кардиолог России».

*Редакционная коллегия журнала «CardioСоматика», соратники и ученики
выражают глубокие соболезнования родным и близким,
друзьям и коллегам профессора Наталии Владимировны Перовой.
Светлая память о ней навсегда останется с нами!*