

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосоОКР)

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

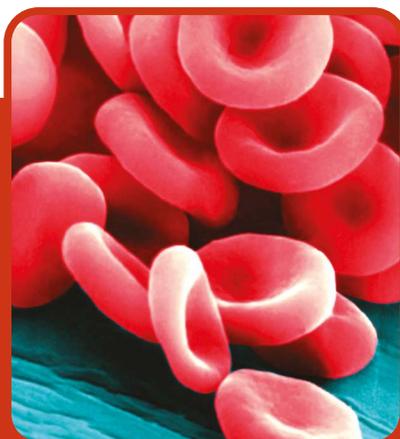
Научно-практический рецензируемый журнал РосоОКР

## CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

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

Том 15 №3 | 2024  
Vol. 15 №3 | 2024



◆ ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ



◆ ПРИОРИТЕТЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ  
ПАЦИЕНТОВ ЛЕЧЕНИЮ

◆ НОВЫЕ МАРКЁРЫ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА



# CardioSomatics

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

Vol. 15 №3 | 2024



◆ **SURGICAL ASPECTS  
OF CARDIOVASCULAR DISEASES  
TREATMENT**



◆ **PRIORITIES OF PATIENT  
ADHERENCE TO TREATMENT**

◆ **NEW MARKERS  
OF CARDIOVASCULAR RISK**





Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

# CardioСоматика

Том 15 №3

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 C.**, профессор, Ковасна, Румыния  
**Teppenbaum 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

**Галаявич Альберт Сарварович**, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197

**Гарганеева Алла Анатольевна**, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900

**Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Закирова Аляра Нурмухаметовна**, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549

**Калинина Анна Михайловна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629

**Кухарчук Валерий Владимирович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X

**Лямина Надежда Павловна**, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234

**Мазаев Александр Павлович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805

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

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

**Репин Алексей Николаевич**, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645

**Сыркин Абрам Львович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X

**Чумакова Галина Александровна**, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531

**Шлык Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424

**Шульман Владимир Абрамович**, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,

информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 8500 экз.

Каталог «Пресса России» 13100.

OPEN ACCESS

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

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

## РЕДАКЦИЯ:

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

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

## Зав. редакцией:

Екатерина С. Мищенко

## Литературный редактор-корректор:

Светлана И. Яли

## Дизайн и верстка:

Лариса А. Минченко

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

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

**Сайт:** <https://eco-vector.com>

**Телефон:** +7 (812) 648-83-67

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

## Коммерческий отдел

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

## Работа с подписчиками:

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

ЭКО • ВЕКТОР



© ООО «Эко-Вектор», 2024



# CardioSomatics

Vol. 15 No 3

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

**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:** Dubininskaya str, bld. 20, ap. 95, Moscow, Russia

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

### Executive Editor:

Ekaterina S. Mischenko

### Literary Editor-proofreader:

Svetlana I. Yali

### Design and layout:

Larisa A. Minchenko

### PUBLISHER:

**Eco-Vector LLC**

**Address:** 3Ar1N Aptekarsky Lane, Saint Petersburg, Russia

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

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

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

### Sales Department

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

### Subscription:

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

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.В. Базылев, А.И. Микуляк, Д.М. Хадиев, В.А. Карнахин, А.О. Белик*

Результаты хирургического лечения аортального стеноза у пациентов с узким фиброзным кольцом после операции Озаки и биопротезирования: ретроспективное одноцентровое исследование . . . . . 191

*В.Н. Ларина, В.И. Лунев, Е.В. Фёдорова, Е.Н. Шерегова, О.В. Кладовикова*

Приоритеты приверженности лечению: результаты онлайн-анкетирования врачей амбулаторного звена . . . . . 201

## ОБЗОРЫ

*Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов, А.А. Попов, Д.Е. Жук, В.А. Солодченко*

Фармакогенетика варфарина: обзор литературы . . . . . 211

*А.М. Алиева, Н.Х. Хаджиева, И.Е. Байкова, А.М. Рахаев, И.А. Котикова, И.Г. Никитин*

Перспективы использования miRNA-378 в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы . . . . . 221

*В.Н. Ларина, Е.С. Щербина*

Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы . . . . . 231

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Е.В. Паранина, П.А. Лебедев, А.В. Якунина, М.А. Елизаров, П.О. Паранин*

Клинический случай тромбоза верхней полой вены у пациентки с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором . . . . . 243

*Д.С. Мазнев, Д.С. Евдокимов, Е.Д. Евдокимова*

Клинический случай развития синдрома такоцубо с транзиторной обструкцией выходного тракта левого желудочка . . . . . 254

# CONTENTS

---

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Vladlen V. Bazylev, Artur I. Mikulyak, Dzhokhar M. Khadiev, Vadim A. Karnakhin, Artur O. Belik*  
Results of surgical treatment of aortic stenosis in patients with a narrow aortic root after  
Ozaki surgery and bioprosthetics: A retrospective single-center study ..... 191
- Vera N. Larina, Viktor I. Lunev, Ekaterina V. Fedorova, Elena N. Sheregova, Olga V. Kladovikova*  
Treatment adherence priorities: Results of an online survey of doctors providing outpatient services ..... 201

## REVIEWS

- Nadezhda V. Izmozherova, Muraz A. Shambatov, Artem A. Popov, Daria E. Zhuk, Victoria A. Solodchenko*  
Pharmacogenetics of warfarin: A literature review ..... 211
- Amina M. Alieva, Nyurzhanna Kh. Khadzhieva, Irina E. Baykova, Alik M. Rakhaev, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin*  
Prospects of using miRNA-378 as a biomarker for cardiovascular diseases: A literature review ..... 221
- Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina*  
Role of inflammaging in the development of chronic heart failure and osteoporosis: A literature review ..... 231

## CASE REPORTS

- Elena V. Paranina, Petr A. Lebedev, Albina V. Yakunina, Maxim A. Elizarov, Pavel O. Pararin*  
Thrombosis of the superior vena cava in a patient with an implanted  
cardioverter–defibrillator: A case report ..... 243
- Dmitrii S. Maznev, Dmitrii S. Evdokimov, Ekaterina D. Evdokimova*  
Takotsubo syndrome with transient obstruction of the left ventricle outflow tract: A case report ..... 254

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS628564>

# Результаты хирургического лечения аортального стеноза у пациентов с узким фиброзным кольцом после операции Озаки и биопротезирования: ретроспективное одноцентровое исследование

В.В. Базылев, А.И. Микуляк, Д.М. Хадиев, В.А. Карнахин, А.О. Белик

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Аортальный стеноз (АС) сам по себе является распространённым заболеванием у пациентов старших групп населения, а его сочетание с узким корнем аорты ставит хирурга перед выбором наиболее оптимального варианта. К преимуществам операции Озаки можно отнести близкую к нативному аортальному клапану (АК) гемодинамику и отсутствие необходимости в пожизненной антикоагулянтной терапии.

**Цель.** Оценить госпитальные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с АС и узким фиброзным кольцом, которым выполнены операция Озаки или протезирование АК биологическим протезом.

**Материалы и методы.** Всего в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Пенза) выполнено 836 изолированных операций Озаки или сочетанных вмешательств такого рода. В данное ретроспективное одноцентровое исследование включено 150 пациентов с критическим АС (площадь эффективного отверстия  $\leq 1$  см<sup>2</sup>), в тактике хирургического лечения которых использованы операция Озаки или протезирование АК биологическим протезом.

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде у пациентов группы 1 были значимо ниже значения среднего и максимального градиентов на аортальном клапане и больше площадь эффективного отверстия АК. Также у пациентов группы 1 был значимо выше послеоперационный период пребывания в реанимации, что является следствием большей продолжительности операции, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Отдалённая летальность выше в группе с протезированием АК (Log Rank=0,006). Свобода от реоперации, по данным проведённого анализа, значимой разницы между группами не выявила (Log Rank=0,226).

**Заключение.** Операция Озаки демонстрирует лучшие гемодинамические характеристики на АК в сравнении с биологическим протезом у пациентов с узким фиброзным кольцом АК в раннем и отдалённом периодах наблюдения.

**Ключевые слова:** аортальный клапан; аортальный стеноз; операция Озаки; биопротезирование аортального клапана.

## Для цитирования:

Базылев В.В., Микуляк А.И., Хадиев Д.М., Карнахин В.А., Белик А.О. Результаты хирургического лечения аортального стеноза у пациентов с узким корнем аорты после операции Озаки и биопротезирования: ретроспективное одноцентровое исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS628564>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS628564>

# Results of surgical treatment of aortic stenosis in patients with a narrow aortic root after Ozaki surgery and bioprosthetics: A retrospective single-center study

Vladlen V. Bazylev, Artur I. Mikulyak, Dzhokhar M. Khadiev, Vadim A. Karnakhin, Artur O. Belik

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Aortic stenosis (AS) itself is a common disease in patients of older populations, and its combination with a narrow aortic root puts the surgeon in front of choosing the most optimal option. The advantages of Ozaki's operation include hemodynamics close to the native aortic valve (AV) and the absence of the need for lifelong anticoagulant therapy.

**AIM:** To evaluate the hospital and long-term results of surgical treatment of patients with AS and a narrow fibrous ring who underwent Ozaki surgery or AV prosthetics with a biological prosthesis.

**MATERIALS AND METHODS:** In total, 836 isolated Ozaki operations or combined interventions of this kind were performed at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Penza). This retrospective single-center study included 150 patients with critical AC (effective opening area  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>) in whose surgical treatment tactics Ozaki surgery or prosthetics with a biological prosthesis were used.

**RESULTS:** In the early postoperative period, group 1 patients had significantly lower values of the average and maximum gradients on the aortic valve and a larger area of the effective opening of the aortic valve. Also, in group 1 patients, the postoperative period of stay in intensive care is significantly higher, which is a consequence of the longer duration of the operation, the time of artificial circulation and myocardial ischemia. Long-term mortality is higher in the group with prosthetics of AV (Log Rank=0.006). Freedom from re-operation according to the analysis, there was no significant difference between the groups (Log Rank=0.226).

**CONCLUSION:** Ozaki surgery demonstrates the best hemodynamic characteristics on AV in comparison with a biological prosthesis in patients with a narrow fibrous ring of AV in the early and long-term follow-up periods.

**Keywords:** aortic valve; aortic stenosis; Ozaki operation; bioprosthetic aortic valve.

## To cite this article:

Bazylev VV, Mikulyak AI, Khadiev DM, Karnakhin VA, Belik AO. Results of surgical treatment of aortic stenosis in patients with a narrow aortic root after Ozaki surgery and bioprosthetics: A retrospective single-center study. *CardioSomatics*. 2024;15(3):191–200. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS628564>

## ОБОСНОВАНИЕ

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространённым клапанным пороком сердца и наиболее частым показанием к протезированию аортального клапана у взрослых. Золотым стандартом в лечении АС остаётся протезирование аортального клапана (АК) [1]. Однако в определённых случаях анатомия корня аорты не позволяет имплантировать протез клапана достаточного размера, что приводит к развитию так называемого протез-пациентного несоответствия. Особенно данная проблема актуальна для лиц с узким фиброзным кольцом АК [2]. Альтернативой в хирургическом лечении таких пациентов может послужить применение баллонорасширяемого клапана (TAVI) или неокуспидализация аортального клапана — операция Озаки. Неоаортальный клапан после операции Озаки обладает превосходными гемодинамическими характеристиками в раннем послеоперационном периоде, однако сама процедура требует высокой квалификации оператора, а отдалённые результаты весьма дискуссионны [3].

В данном исследовании представлены результаты хирургического лечения АС у пациентов с узким фиброзным кольцом, которым выполнены протезирование АК биологическим протезом или операция Озаки.

**Цель исследования** — провести оценку госпитальных и отдалённых результатов хирургического лечения пациентов с АС и узким фиброзным кольцом, которым выполнены операция Озаки или протезирование АК биологическим протезом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование несплошным методом.

### Условия проведения и продолжительность исследования

Пациенты, включённые в данное исследование, были прооперированы на клинической базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пенза) в период с января 2012 по декабрь 2020 г.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- наличие стеноза АК, требующего плановой хирургической коррекции, выраженный стеноз АК с площадью эффективного отверстия (AVA) менее  $\leq 1,0$  см<sup>2</sup>, с диаметром фиброзного кольца АК  $\leq 21$  мм, подтверждённым одним из методов диагностики (КТ, МРТ или ЭхоКГ);
- отсутствие сочетанной сердечно-сосудистой патологии, требующей сочетанного или этапного лечения, за исключением аневризмы восходящей аорты,

которая являлась показанием к супракоронарному протезированию;

- пациенты, ожидаемая продолжительность жизни которых после операции превышала один год.

*Критерии не включения:*

- неблагоприятные сердечно-сосудистые события: транзиторные ишемические атаки или мозговые инсульты в течение 6 месяцев, острый инфаркт миокарда в течение 1 месяца до операции;
- выраженная хроническая болезнь почек;
- дыхательная недостаточность, требующая аппаратной респираторной поддержки;
- инфекционный эндокардит АК;
- коронарная патология, требующая реваскуляризации миокарда;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании;
- невозможность проведения наблюдения в послеоперационном периоде.

*Критерии исключения:*

- пациенты не были исключены из исследования.

### Подбор участников в группы

Всего включено 150 пациентов с тяжёлым АС (площадь эффективного отверстия  $\leq 1,0$  см<sup>2</sup>, что соответствует критическому АС согласно клиническим рекомендациям) и узким фиброзным кольцом до  $\leq 21$  мм. В зависимости от выбранной тактики хирургического лечения сформированы две группы:

- группа 1 — операция Озаки;
- группа 2 — протезирование АК биологическим протезом.

В группу 1 включены данные 94 пациентов, которым была выполнена либо изолированная операция Озаки, либо операция Озаки в сочетании с протезированием восходящей аорты в период с ноября 2015 по декабрь 2020 г. Все операции выполнены в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии в плановом порядке.

В группе 2 приведены данные 56 пациентов, которым в период с 2012 по 2020 г. было выполнено открытое протезирование АК биологическим каркасным протезом по поводу АС. Имплантация биологических протезов осуществлялась отдельными П-образными швами на тефлоновых прокладках.

Период наблюдения в каждой из групп составил до 70 месяцев ( $38 \pm 21$  месяц).

### Основной исход исследования

Первичной конечной точкой являлась смерть от любых причин. Вторичной конечной точкой — повторная операция по поводу патологии неоаортального клапана.

### Методы регистрации исходов

Исходы проведённого лечения каждого пациента в раннем и отдалённом послеоперационном периоде

регистровали на очной консультации в нашем учреждении и посредством телефонных опросов. Оценивали клиническое состояние пациента (класс хронической сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке, общее самочувствие), проводили эхокардиографию для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики с акцентом на функцию протезированного АК и послеоперационного ремоделирования сердца.

### Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пенза) (протокол № 2031 от 26.12.2023 г.). Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации.

### Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки не был рассчитан предварительно, так как исследование проведено ретроспективно.

Статистический анализ данного материала выполняли с помощью SPSS версии 21 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Для сравнения полученных результатов между группами высчитывали среднеарифметическое значение ( $M = \sum/n$ ), стандартное отклонение от генеральной совокупности ( $s$ ). Табличные значения представлены в виде  $M \pm SD$ . Данные, имеющие категориальное выражение, сравнивали при помощи теста  $\chi$ -квадрат (критерий « $\chi$ -квадрат»). Критический уровень значимости был принят за 0,05. Кумулятивная вероятность отсутствия летального исхода и свободы от реоперации в отдалённом периоде оценивалась с помощью метода Каплана–Мейера. Для выявления предикторов летального исхода проведён унивариантный регрессионный анализ. Критерием статистической значимости являлась общепринятая в современной медицине величина  $p < 0,05$ .

### Эхокардиография

Все пациенты проходили комплексную эхокардиографию с использованием ультразвуковых аппаратов (GE VIVID 7 PRO, VIVID 9, Норвегия). Трансторакальная эхокардиографическая оценка изучаемых параметров у пациентов проводилась в интервале частоты сердечных сокращений 60–80 уд/мин и после нормализации значений артериального давления. Эхокардиографическое исследование выполняли в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ эхокардиографии. Скорость и градиенты кровотока были получены из интегралов линейной скорости кровотока в соответствии с уравнением Бернулли. Измерение проводилось непрерывным волновым доплером на уровне АК в апикальной пятикамерной проекции. Ударный объём левого желудочка (УО ЛЖ) измеряли с помощью импульсного доплера в выходном тракте ЛЖ и индексировали на площадь поверхности тела. Расчёт площади эффективного отверстия

проводили с помощью уравнения непрерывности с выполнением всех условий для точного расчёта показателей. Безразмерный индекс (DVI) рассчитан как отношение интеграла линейной скорости кровотока через выносящий тракт ЛЖ (определённого с помощью импульсного доплера) к интегралу линейной скорости кровотока через АК (определённому непрерывно-волновым доплером). Конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объём (КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, УО ЛЖ вычислялись по методу Симпсона (biplane): измерения производились в апикальных позициях, во взаимно перпендикулярных плоскостях, в четырёх- и двухкамерной проекциях.

### Хирургическая техника

#### Операция Озаки

Производится срединная стернотомия. После стернотомии выполняли забор аутоперикарда. Далее осуществляли его фиксацию на пластине и помещали на 10 мин в 0,6% раствор глутарового альдегида. После обработки альдегидом трёхкратно промывали аутоперикард в физиологическом растворе в течение 6 мин [3]. Все операции выполнены в условиях искусственного кровообращения (ИК) и нормотермии. Для защиты миокарда использовали антеградную кристаллоидную кардиopleгию. После иссечения поражённого АК и тщательной декальцинации измеряли расстояние между комиссурами специальным измерителем. Последовательно производили имплантацию створок в позицию АК непрерывным обвивным швом нитью Premilene 4/0. Формирование комиссур выполняли отдельными П-образными швами на фетровых прокладках нитями Premilene 4/0.

#### Протезирование аортального клапана биологическим протезом

Все операции выполняли через срединную стернотомию в условиях ИК и нормотермии. Для защиты миокарда использовали антеградную кристаллоидную кардиopleгию. После иссечения створок аортального клапана и тщательной декальцинации измеряли диаметр фиброзного кольца. Имплантацию биологического протеза выполняли П-образными швами с тефлоновыми прокладками.

#### Расширение корня аорты по Nicks–Nunez

В случае высокого риска протез-пациентного несоответствия при ревизии аортального клапана выполняется расширение корня аорты по методике Nunez.

Проекция рассечения — между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана на глубину (через комиссуру) 15–20 мм до основания передней створки митрального клапана. Ксеноперикардальная заплатка вшивается в образовавшийся дефект. Затем производится протезирование аортального клапана. Далее герметизируется аортотомный доступ через ксеноперикардальную заплату.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая и демографическая характеристика пациентов обеих групп до операции представлена в табл. 1.

Интраоперационные и ранние послеоперационные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов первой группы ( $P_{\text{mean}}$  в группе 1 —  $7,0 \pm 4,1$ , в группе 2 —  $11,75 \pm 8,1$ ,  $p=0,001$ ;  $P_{\text{max}}$  в группе 1 —  $15,4 \pm 7,7$ , в группе 2 —  $25,7 \pm 14,1$ ,  $p=0,001$ ; AVA,  $\text{cm}^2$ , в группе 1 —  $2,3 \pm 0,7$ , в группе 2 —  $1,4 \pm 0,3$ ,  $p=0,001$ ) были значимо ниже значения среднего и максимального градиентов на АК и больше площади его эффективного отверстия.

У пациентов первой группы (группа 1 —  $3,5 \pm 1,8$ , группа 2 —  $2,5 \pm 1,2$ ,  $p=0,001$ ) значимо выше был послеоперационный период пребывания в реанимации, что, возможно,

является следствием большей продолжительности операции, времени ИК и ишемии миокарда. В группе больных, пролеченных с помощью биопротезирования, погибли двое пациентов: один — по причине полиорганной недостаточности, возникшей вследствие мезентериальной ишемии, второй — вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В группе больных, оперированных по методу Озаки, госпитальная летальность отсутствовала.

Максимальный период наблюдения составил 70 месяцев ( $38 \pm 21$  месяцев).

Отдаленные результаты представлены в табл. 3.

В отдаленном периоде умерли 16 пациентов: 5 — в первой группе, 11 — во второй. Причиной летальности в группе 1 в двух случаях стала прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность, ещё в двух случаях — онкология и в одном случае — пневмония

**Таблица 1.** Клиническая и демографическая характеристика пациентов до операции

**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients before surgery

Показатель	Группа 1 (операция Озаки), <i>n</i> =94	Группа 2 (ПАК), <i>n</i> =56	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> (%)	26 (27,6)	23 (41)	0,09
Возраст, лет	$65 \pm 10,4$	$66,7 \pm 6,9$	0,28
ИМТ, $\text{kg}/\text{m}^2$	$29,9 \pm 5,5$	$29,1 \pm 4,9$	0,37
ППТ, $\text{m}^2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,89 \pm 0,3$	0,29
EuroSCORE II, %	$2,6 \pm 2,2$	$3,3 \pm 2,4$	0,32
EuroSCORE, %	$5,7 \pm 2,5$	$5,3 \pm 2,1$	0,32
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	57 (60,6)	40 (71)	0,18
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	32 (34)	28 (30)	0,06
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	6 (6,3)	5 (8,6)	0,56
Мультифокальный атеросклероз, <i>n</i> (%)	15 (16)	13 (14,1)	0,27
ХСН по NYHA III/IV, <i>n</i> (%)	39 (41,5)	25 (45)	0,71
<i>Эхокардиографические параметры</i>			
КДО, мл	$105 \pm 34,8$	$101 \pm 31$	0,09
КСО, мл	$38,7 \pm 19,9$	$37,6 \pm 18,7$	0,74
УО, мл	$66 \pm 25,5$	$64,3 \pm 24,7$	0,69
ФВ по Симпсону, %	$64,4 \pm 7,7$	$61,7 \pm 14,0$	0,13
КДОи, $\text{ml}/\text{m}^2$	$53 \pm 17,7$	$52,6 \pm 16$	0,89
КСОи, $\text{ml}/\text{m}^2$	$19,7 \pm 10,1$	$19,8 \pm 9,7$	0,95
УОи, $\text{ml}/\text{m}^2$	$33 \pm 12,9$	$34 \pm 12,1$	0,65
Максимальный градиент, мм рт. ст.	$90,4 \pm 7,4$	$90,6 \pm 38,9$	0,96
Средний градиент, мм рт. ст.	$51,6 \pm 36,8$	$45,5 \pm 24,7$	0,19
Фиброзное кольцо АК, мм	$20,3 \pm 1,7$	$20,8 \pm 2,06$	0,12
Площадь эффективного отверстия, $\text{cm}^2$	$0,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,5$	0,18

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, КДО — конечный диастолический объём левого желудочка, КСО — конечный систолический объём левого желудочка, УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса левого желудочка, КДОи — индексированный конечный диагностический объём, КСОи — индексированный конечный диагностический объём, УОи — индексированный ударный объём.

*Note.* ИМТ — body mass index, ППТ — body surface area, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, КДО — left ventricular end-diastolic volume, КСО — left ventricular end-systolic volume, УО — stroke volume, ФВ — left ventricular ejection fraction, КДОи — indexed final diagnostic volume, КСОи — indexed final diagnostic volume, УОи — indexed stroke volume.

**Таблица 2.** Интраоперационные и ранние послеоперационные характеристики пациентов  
**Table 2.** Intraoperative and early postoperative characteristics of patients

Показатель	Группа 1 (операция Озаки), n=94	Группа 2 (ПАК), n=56	p
Время операции, мин	272,8±53,2	234,4±53,7	0,001
Время ИК, мин	131,3±31,2	103,2±44,4	0,001
Время ИМ, мин	103,1±22,5	70,3±25,8	0,001
Размер протеза АК:			
21, n (%)	—	31 (55)	
23, n (%)	—	25 (45)	
Расширение корня аорты по Nicks-Nunez	—	35 (62)	
КДО, мл	105,4±34,8	109,2±31,1	0,54
КСО, мл	38,7±19,9	40,4±18,3	0,63
УО, мл	66,3±26	69±24,7	0,53
ФВ по Simpson, %	66±9,8	63,3±11,2	0,08
КДОи, мл/м <sup>2</sup>	53±17	57±18,1	0,18
КСОи, мл/м <sup>2</sup>	19,5±9,7	21,4±9,3	0,22
УОи, мл/м <sup>2</sup>	32±13,1	36±12,6	0,07
Средний градиент, мм рт. ст.	7,0±4,1	11,75±8,1	0,001
Максимальный градиент, мм рт. ст.	15,4±7,7	25,7±14,1	0,001
Площадь эффективного отверстия, см <sup>2</sup>	2,3±0,7	1,4±0,3	0,001
Койко-дней в реанимации	3,5±1,8	2,5±1,2	0,001
Койко-дней в отделении	11,07±4,3	12,71±3,8	0,02
Рестернотомии, n (%)	1 (1)	1 (1,7)	0,71
Госпитальная летальность, n (%)	0	2 (3,6)	0,065

*Примечание.* ИК — искусственное кровообращение, ИМ — ишемия миокарда, КДО — конечный диастолический объём левого желудочка, КСО — конечный систолический объём левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, УО — ударный объём, КДОи — индексированный конечный диагностический объём, КСОи — индексированный конечный диагностический объём, УОи — индексированный ударный объём.

*Note.* ИК — artificial circulation, ИМ — myocardial ischemia, КДО — left ventricular end-diastolic volume, КСО — left ventricular end-systolic volume, ФВ — left ventricular ejection fraction, УО — stroke volume, КДОи — indexed final diagnostic volume, КСОи — indexed final diagnostic volume, УОи — indexed stroke volume.

SARS-Cov 2019. Причиной смертельных исходов в отдалённом периоде в группе 2 преимущественно являлись тромбозы и инсульты (один геморрагический) — 6 случаев, трое пациентов погибли вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности, один больной — вследствие геморрагического инсульта и один — по причине SARS-Cov 2019.

Был проведён анализ свободы от летального исхода в отдалённом периоде, построена кривая Каплана–Майера, по результатам которой выявлено, что выживаемость в группе пациентов с операцией Озаки лучше (Log Rank=0,006). Результаты представлены на рис. 1.

Вторичной конечной точкой в данном исследовании является реоперация. В первой группе выполнено 5 реопераций, во второй — одна. У больных, которым была выполнена процедура Озаки, причиной повторной операции в трёх случаях являлась перфорация створок, покрытых кальцинозом, и по одному случаю — паннус и фистула

левой коронарной створки в левое предсердие. Данные пациенты успешно прооперированы в нашей клинике повторно. Пациентам были выполнены следующие виды реопераций: в двух случаях — трансортальная имплантация аортального клапана «МедЛаб-КТ», в одном случае — протезирование корня аорты гомографтом и в двух случаях — репротезирование механическим протезом. В группе 2 причиной реоперации был абсцесс корня аорты, больному выполнили процедуру Бенталла–Де Боно. Для оценки свободы от реоперации в отдалённом периоде построена кривая Каплана–Майера.

Результаты представлены на рис. 2.

По данным проведённого анализа, значимой разницы в свободе от повторной операции между группами не выявлено (Log Rank=0,226).

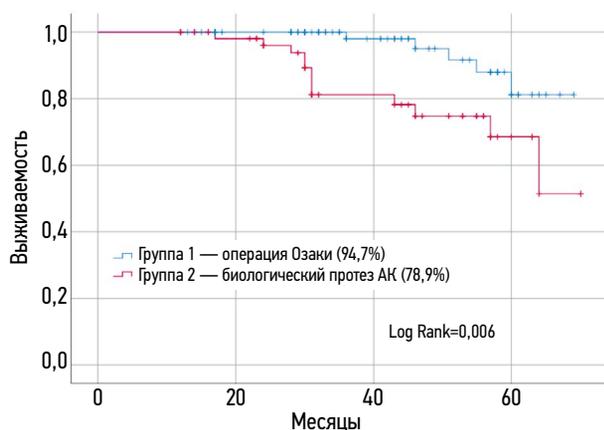
По данным анализа факторов риска развития летального исхода в сроки наблюдения до 70 месяцев, протезирование АК биологическим протезом у пациентов с узким

**Таблица 3.** Характеристики пациентов в отдалённом периоде  
**Table 3.** Characteristics of patients in the long-term period

Показатель	Группа 1 (операция Озаки), n=94	Группа 2 (ПАК), n=56	p
КДО, мл	109,5±35,2	99,3±31,6	0,11
КСО, мл	34,7±21,1	40,5±18,3	0,12
УО, мл	65,1±25,9	60,1±22,3	0,28
КДОи, мл/м <sup>2</sup>	55±17,7	51,6±16,5	0,19
КСОи, мл/м <sup>2</sup>	17,5±10	21±9,4	0,05
УОи, мл/м <sup>2</sup>	32,8±12,4	31,3±11,6	0,35
ФВ по Simpson, %	60,6±7,7	61,7±10,5	0,49
Средний градиент, мм рт. ст.	9,2±4,4	16,2±7,4	0,001
Максимальный градиент, мм рт. ст.	17,3±8,7	30,5±12,7	0,001
Площадь эффективного отверстия, см <sup>2</sup>	2,1±0,8	1,3±0,3	0,001
Летальность, n (%)	5 (5,3)	11 (19,6)	0,009
Реооперации, n (%)	5 (5,3)	1 (1,8)	0,259

*Примечание.* КДО — конечный диастолический объём левого желудочка, КСО — конечный систолический объём левого желудочка, УО — ударный объём, КДОи — индексированный конечный диагностический объём, КСОи — индексированный конечный диагностический объём, УОи — индексированный ударный объём, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

*Note.* КДО — left ventricular end-diastolic volume, КСО — left ventricular endsystolic volume, УО — stroke volume, КДОи — indexed final diagnostic volume, КСОи — indexed final diagnostic volume, УОи — indexed stroke volume, ФВ — left ventricular ejection fraction.



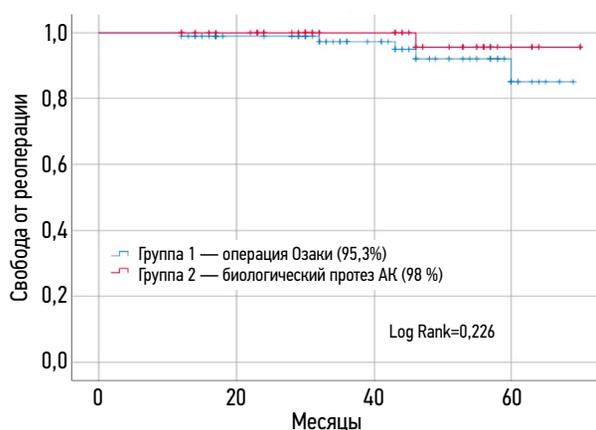
**Рис. 1.** Кумулятивная вероятность отсутствия летального исхода в отдалённом периоде (метод Каплана–Мейера).  
**Fig. 1.** Cumulative probability of absence of fatal outcome in the long-term period (Kaplan-Meier method).

корнем аорты увеличивает вероятность летального исхода в 7,3 раза, снижение фракции выброса на 1% увеличивает вероятность летального исхода на 4,2%, увеличение среднего градиента на 1 мм рт. ст. на аортальном клапане после операции повышает вероятность летального исхода в 1,13 раза.

В данном исследовании был проведён регрессионный унивариантный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведённого исследования мы видим, что у больных с критическим АС и узким фиброзным



**Рис. 2.** Кумулятивная вероятность свободы от реоперации (метод Каплана–Мейера).  
**Fig. 2.** Cumulative probability of freedom from reoperation (Kaplan-Meier method).

кольцом операция Озаки демонстрирует превосходные ранние и средне-отдалённые послеоперационные гемодинамические показатели по данным ЭхоКГ ( $P_{\text{mean}}$  в группе 1 —  $7,0\pm 4,1$ , в группе 2 —  $11,75\pm 8,1$ ,  $p=0,001$ ;  $P_{\text{max}}$  в группе 1 —  $15,4\pm 7,7$ , в группе 2 —  $25,7\pm 14,1$ ,  $p=0,001$ ; AVA, см<sup>2</sup>, в группе 1 —  $2,3\pm 0,7$ , в группе 2 —  $1,4\pm 0,3$ ,  $p=0,001$ ). Мы не можем не отметить, что большинству больных из группы биопротезирования (62%) интраоперационно приходилось выполнять процедуру Nicks–Nunez (расширение корня аорты) для профилактики протез-пациентного несоответствия и подбора подходящего биопротеза. Расширение корня аорты увеличивает риск разрыва стенки восходящей аорты и неблагоприятного

**Таблица 4.** Результаты регрессионного унивариантного анализа  
**Table 4.** Results of regression univariate analysis

Факторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Способ протезирования (Озаки, биологический протез)	7,3	2,5–21,3	0,001
Возраст, лет	1,01	0,998–1,12	0,057
ФВ, %	0,958	0,92–0,996	0,029
ИМТ	0,97	0,89–1,07	0,57
Средний градиент, мм рт. ст.	1,13	1,04–1,22	0,003
Escore	1	0,99–1,08	0,174

*Примечание.* ИМТ — индекс массы тела, ФВ — фракция выброса.

*Note.* BMI — body mass index, EF — ejection fraction.

исхода при повторных вмешательствах. Согласно данным по летальности, операция Озаки имеет преимущество (группа 1 — 5 (5,3%), группа 2 — 11 (19,6%),  $p=0,009$ ), таким образом, операция Озаки более предпочтительна для пациентов данной группы в целях достижения наиболее благоприятных отдалённых результатов.

Впервые в России операция Озаки была выполнена в 2015 г. в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пенза) [4].

Важной особенностью этого способа стало индивидуальное формирование каждой створки с избыточной площадью и высотой коаптации. S. Ozaki провёл оценку отдалённых результатов своей оригинальной методики. В наиболее близком по продолжительности исследовании ( $53,7 \pm 28,2$  месяца) частота реоперации составила 4,2%, что соответствует полученным нами результатам. В нашем исследовании частота реопераций составила 5,3% в первой группе и 1,8% — во второй. Основная причина повторной операции в первой группе — развитие недостаточности неоклапана, во второй — кальцификация биопротеза с развитием критического стеноза. По данным W. Flameng и соавт., у 50% пациентов после биопротезирования аортального клапана индекс эффективной площади открытия составил  $>0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$ , у 46 и 4% —  $0,65\text{--}0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$  и  $<0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$  соответственно. Таким образом, протез-пациентное несоответствие средней и тяжёлой степени возникает в 50% случаев биопротезирования АК [5].

Альтернативой открытой хирургии в таких случаях является транскатетерное репротезирование — valve-in-valve. Впервые данная процедура была проведена в 2002 году [6]. Преимуществом этого метода является значительное уменьшение травматичности операции. Однако для транскатетерной имплантации протеза АК существует ряд ограничений. В частности, метод неприменим для биопротезов малого размера [7–9]. Следовательно, отсутствие альтернативы хирургического лечения таких пациентов определяет столь низкий процент их реоперации.

Что касается процедуры Озаки, то в настоящее время описаны успешные случаи транскатетерного

репротезирования. Открытое повторное вмешательство, как правило, не сопровождается техническими трудностями, а иссечение неостворок не отличается от иссечения нативного клапана, в отличие от эксплантации биопротеза. В связи с этим реоперации в первой группе выполнены у 5 пациентов, которым были применены методики повторного Озаки из ксеноматериала (в двух случаях), а также баллонораздуваемые клапаны (у троих пациентов).

Дегенерация створок биологических протезов, как каркасных, так и бескаркасных, включая гомо- и ксенографты, неизбежна и происходит во всех случаях [10, 11]. Всё это может привести к повторному хирургическому вмешательству. Риск развития осложнений достигает 3–5% в год, а кумулятивный риск осложнений составляет до 50% за 10 лет [12–14]. Решение данной проблемы заключается в поиске новых методов обработки биологических материалов или поиске новых материалов. Операция Озаки в настоящее время кажется перспективной альтернативой лечению АС и одним из немногих вариантов хирургического лечения пациентов с узким фиброзным кольцом.

## Ограничения исследования

Данное одноцентровое ретроспективное исследование не сплошное, оно основано на относительно небольшом числе наблюдений, что следует учитывать при экстраполяции полученных результатов на деятельность других учреждений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операция Озаки демонстрирует лучшие гемодинамические характеристики на аортальном клапане в сравнении с биологическим протезом у пациентов с узким фиброзным кольцом АК в раннем и отдалённом периодах наблюдения. Не выявлено значимой разницы по частоте реопераций у пациентов после биопротезирования АК и операции Озаки. В отдалённом периоде летальность выше у лиц после протезирования АК биологическими протезами.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.В. Базылев — курация, хирургическое лечение пациентов, определение плана действий, редактирование статьи; А.И. Микуляк — хирургическое лечение пациентов, редактирование статьи, написание текста, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Д.М. Хадиев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ базы данных пациентов, подготовка и написание текста статьи, редактирование статьи; В.А. Карнахин — хирургическое лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников, статистическая обработка данных; А.О. Белик — обзор литературы, сбор и анализ базы данных пациентов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Не указан.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** V.V. Bazylev — supervision, surgical treatment of patients, determination of the action plan, editing of the article; A.I. Mikulyak — surgical treatment of patients, article editing, writing the text, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing of the article; D.M. Khadiev — literature review, collection and analysis of literary sources, analysis of the patient database, preparation and writing of the article, editing of the article; V.A. Karnakhin — surgical treatment of patients, collection and analysis of literary sources, statistical processing of data; A.O. Belik — literature review, collection and analysis of the patient database. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Funding source.** Not specified.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. 2021. Vol. 143, N. 5. P. e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
- Базылев В.В., Кобзев Е.Е., Бабуков Р.М., Россейкин Е.В. Операция Ozaki при узком фиброзном кольце аортального клапана — новое решение старой проблемы? // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018. Т. 60, № 3. С. 217–225. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-3-217-225
- Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011. Vol. 12, N. 4. P. 550–553. doi: 10.1510/icvts.2010.253682
- Россейкин Е.В., Базылев В.В., Батраков П.А., Карнахин В.А., Расторгуев А.А. Непосредственные результаты протезирования створок аортального клапана аутоперикардом по методике Ozaki // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016. Т. 20, № 2. С. 44–48. doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-44-48
- Flameng W., Herregods M.C., Vercauteren M., et al. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N. 19. P. 2123–2129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272
- Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description // *Circulation*. 2002. Vol. 106, N. 24. P. 3006–3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
- Fishbein G.A., Schoen F.J., Fishbein M.C. Transcatheter aortic valve implantation: status and challenges // *Cardiovasc Pathol*. 2013. Vol. 23, N. 2. P. 65–70. doi: 10.1016/j.carpath.2013.10.001
- Mylotte D., Andalib A., Thériault-Lauzier P., et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, N. 21. P. 1306–1327. doi: 10.1093/eurheartj/ehu388
- Makkar R.R., Fontana G., Jilaihawi H., et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, N. 21. P. 2015–2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233
- Okutucu S., Niazi A.K., Oliveira D., et al. A systematic review on durability and structural valve deterioration in TAVR and surgical AVR // *Acta Cardiol*. 2021. Vol. 76, N. 9. P. 921–932. doi: 10.1080/00015385.2020.1858250
- Schoen F.J., Levy R.J. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention // *Ann Thorac Surg*. 2005. Vol. 79, N. 3. P. 1072–1080. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.033
- Álvarez-Cabo R. Sparing aortic valve techniques // *J Thorac Dis*. 2017. Vol. 9, Suppl. 6. P. S526–S532. doi: 10.21037/jtd.2017.03.94
- Aicher D., Fries R., Rodionycheva S., et al. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010. Vol. 37, N. 1. P. 127–132. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.06.021
- Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial // *J Am Coll Cardiol*. 2000. Vol. 36, N. 4. P. 1152–1158. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00834-2

## REFERENCES

- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923
- Bazylev VV, Kobzev EE, Babukov RM, Rosseykin EV. Ozaki operation for narrow fibrous ring of aortic valve — a new solution to an old problem? *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;60(3):217–225. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-3-217-225

3. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(4):550–3. doi: 10.1510/icvts.2010.253682
4. Rosseykin EV, Bazylev VV, Batrakov PA, Karnakhin VA, Rastorguev AA. Immediate results of aortic valve cusp replacement with autopericardium using the Ozaki technique. *Blood circulation pathology and cardiac surgery*. 2016;20(2):44–48. doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-44-48
5. Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, et al. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121(19):2123–2129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901272
6. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
7. Fishbein GA, Schoen FJ, Fishbein MC. Transcatheter aortic valve implantation: status and challenges. *Cardiovasc Pathol*. 2013;23(2):65–70. doi: 10.1016/j.carpath.2013.10.001
8. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1306–1327. doi: 10.1093/eurheartj/ehu388
9. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015–2024. doi: 10.1056/NEJMoa1509233
10. Okutucu S, Niazi AK, Oliveira D, et al. A systematic review on durability and structural valve deterioration in TAVR and surgical AVR. *Acta Cardiol*. 2021;76(9):921–932. doi: 10.1080/00015385.2020.1858250
11. Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):1072–1080. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.033
12. Alvarez-Cabo R. Sparing aortic valve techniques. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl. 6):S526–S532. doi: 10.21037/jtd.2017.03.94
13. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, et al. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):127–132. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.06.021
14. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1152–1158. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00834-2

## ОБ АВТОРАХ

### \* Хадиев Джохар Мусаевич;

адрес: Россия, 440071, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6;  
ORCID: 0000-0003-3762-6472;  
e-mail: dagdjomusa1995@mail.ru

### Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6089-9722;  
eLibrary SPIN: 3153-8026;  
e-mail: cardio-penza@yandex.ru

### Микуляк Артур Иванович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9519-5036;  
eLibrary SPIN: 3303-2522;  
e-mail: mikulyak.artur@gmail.com

### Карнахин Вадим Александрович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-1815-7116;  
eLibrary SPIN: 5680-7893;  
e-mail: vkhin@mail.ru

### Белик Артур Олегович;

ORCID: 0000-0003-0407-5504;  
e-mail: belik.artur@list.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Dzhokhar M. Khadiev, MD;

address: 6 Stasova str., 440071 Penza, Russia;  
ORCID: 0000-0003-3762-6472;  
e-mail: dagdjomusa1995@mail.ru

### Vladlen V. Bazylev, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;

ORCID: 0000-0001-6089-9722;  
eLibrary SPIN: 3153-8026;  
e-mail: cardio-penza@yandex.ru

### Artur I. Mikulyak, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9519-5036;  
eLibrary SPIN: 3303-2522;  
e-mail: mikulyak.artur@gmail.com

### Vadim A. Karnakhin, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1815-7116;  
eLibrary SPIN: 5680-7893;  
e-mail: vkhin@mail.ru

### Artur O. Belik, MD;

ORCID: 0000-0003-0407-5504;  
e-mail: belik.artur@list.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626967>

# Приоритеты приверженности лечению: результаты онлайн-анкетирования врачей амбулаторного звена

В.Н. Ларина<sup>1</sup>, В.И. Лунев<sup>1</sup>, Е.В. Фёдорова<sup>1</sup>, Е.Н. Шерегова<sup>1,2</sup>, О.В. Кладовикова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;<sup>2</sup> Диагностический клинический центр № 1, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Мнение врачей о такой актуальной проблеме современной медицины, как низкая приверженность пациентов лечению, позволит выявить слабые места и определить возможные пути их улучшения.

**Цель.** Оценка мнения врачей о проблеме приверженности лечению амбулаторных пациентов.

**Материалы и методы.** С помощью разработанной электронной формы анкетирования (9 вопросов, касающихся приверженности лечению амбулаторных пациентов) опрошены 105 врачей амбулаторного звена: врачи общей практики (ВОП) (51%), терапевты (27%), кардиологи (21%), врачи других специальностей (1%). Результаты анкетирования обработаны методом иерархического кластерного анализа.

**Результаты.** Выделены следующие кластеры: кластер 1 (K1) — 62 респондента, из которых 63% — ВОП, 32% — терапевты; кластер 2 (K2) — 43 респондента, из которых 47% — кардиологи, 35% — ВОП. Врачи обоих кластеров правильно определяют приверженность лечению (K1=77%, K2=88%,  $p=0,531$ ), при установлении у пациента диагноза сердечно-сосудистого заболевания следуют клиническим рекомендациям (K1=66%, K2=88%,  $p=0,020$ ), считают, что поведение врача влияет на приверженность пациента лечению (K1=86%, K2=98%,  $p=0,045$ ), а образовательные школы (K1=84%, K2=100%,  $p=0,005$ ), наиболее значимые темы которых — «артериальная гипертензия», «хроническая сердечная недостаточность (ХСН)», «ишемическая болезнь сердца», «нарушения ритма» и «хроническая болезнь почек» (K1=81%, K2=86%,  $p=0,876$ ), и использование технологий и приложений мобильных телефонов (K1=61%, K2=70%,  $p=0,371$ ) могут повысить приверженность пациентов лечению. Полностью правильно указали группы лекарственных препаратов, показанные при ХСН со сниженной фракцией выброса для улучшения прогноза, 20 врачей, в том числе 2 в K1 (3%) и 18 в K2 (42%) ( $p < 0,001$ ), остальные респонденты ответили частично правильно (K1=97%, K2=58%,  $p < 0,001$ ). В качестве наиболее значимых причин низкой приверженности респонденты выделили отсутствие времени на приёме для разъяснения и улучшения мотивации пациента к лечению (K1=47%, K2=47%,  $p=0,226$ ) и низкий уровень медицинской грамотности пациента (K1=26%, K2=35%,  $p=0,226$ ).

**Заключение.** Большинство врачей амбулаторного звена осведомлены о понятии приверженности лечению и следуют клиническим рекомендациям при ведении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Отсутствие достаточного времени на амбулаторном приёме и низкий уровень медицинской грамотности пациентов выделены как ведущие факторы низкой приверженности лечению. В связи с этим врачи едины во мнении о пользе образовательных школ для повышения приверженности пациентов лечению.

**Ключевые слова:** опросы и анкеты; амбулаторные пациенты; комплаенс; приверженность лечению; сердечно-сосудистые заболевания; клинические рекомендации; сердечная недостаточность; кластерный анализ; врачи общей практики; кардиологи.

## Для цитирования:

Ларина В.Н., Лунев В.И., Фёдорова Е.В., Шерегова Е.Н., Кладовикова О.В. Приоритеты приверженности лечению: результаты онлайн-анкетирования врачей амбулаторного звена // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3 С. 201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626967>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626967>

# Treatment adherence priorities: Results of an online survey of doctors providing outpatient services

Vera N. Larina<sup>1</sup>, Viktor I. Lunev<sup>1</sup>, Ekaterina V. Fedorova<sup>1</sup>, Elena N. Sheregova<sup>1,2</sup>, Olga V. Kladovikova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The opinion of doctors regarding the current issue of low patient adherence to modern medicine will help identify weaknesses in the system and methods to improve them.

**AIM:** To assess the doctors' opinion regarding the problem of adherence to outpatient treatments.

**MATERIALS AND METHODS:** Using an online survey form (nine questions regarding adherence to outpatient treatments), 105 doctors were surveyed, including general practitioners (GPs; 51%), therapists (27%), cardiologists (21%), and other specialties (1%). The survey results were processed using hierarchical cluster analysis.

**RESULTS:** The following clusters were identified: cluster 1 (K1), which included 62 respondents (GPs, 63% and therapists, 32%); and cluster 2 (K2), which included 43 respondents (cardiologists, 47%; and GPs, 35%). Doctors in both the clusters correctly determined the adherence to treatment (K1=77%, K2=88%;  $p=0.531$ ), followed clinical practice guidelines when diagnosing a patient with cardiovascular disease (K1=66%, K2=88%;  $p=0.020$ ), believed that the doctor's behavior influences the patient's adherence (K1=86%, K2=98%;  $p=0.045$ ), and believed that patients should be educated regarding their disease (K1=84%, K2=100%,  $p=0.005$ ). They believed that the most significant topics to be taught were arterial hypertension, heart failure (HF), coronary artery disease, arrhythmia, and chronic kidney disease (K1=81%, K2=86%;  $p=0.876$ ). Furthermore, they agreed that the use of technology and mobile apps (K1=61%, K2=70%,  $p=0.371$ ) could increase patient adherence to treatment. Twenty doctors correctly identified the medications indicated for HF with reduced ejection fraction to improve patient prognosis (K1=2, K2=18;  $p < 0.001$ ). The remaining respondents answered partially correctly (K1=97%, K2=58%;  $p < 0.001$ ). The respondents identified that the lack of time at appointments to explain and improve the patient's motivation for treatment (K1=47%, K2=47%,  $p=0.226$ ) and the patient's low health literacy (K1=26%, K2=35%;  $p=0.226$ ) were the most significant reasons for low adherence.

**CONCLUSION:** Most physicians providing outpatient services are aware of the concept of medication adherence and following clinical practice guidelines when managing patients with cardiovascular pathology. The lack of sufficient time for outpatient appointments and the patient's low health literacy are the leading factors of low adherence to treatment. Thus, the doctors unanimously believe that educating patients regarding their disease will increase adherence to treatment.

**Keywords:** surveys and questionnaires; outpatients; treatment adherence and compliance; medication adherence; cardiovascular diseases; guidelines; heart failure; cluster analysis; general practitioners; cardiologists.

## To cite this article:

Larina VN, Lunev VI, Fedorova EV, Sheregova EN, Kladovikova OV. Treatment adherence priorities: Results of an online survey of doctors providing outpatient services. *CardioSomatics*. 2024;15(3):201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS626967>

## ОБОСНОВАНИЕ

Амбулаторно-поликлиническая служба — одно из ведущих звеньев современной системы здравоохранения, целью которого является профилактика хронических инфекционных заболеваний. Достичь успехов в профилактике и, как следствие, минимизировать количество обращений пациентов возможно при достижении высокой приверженности лечению, которая нередко сохраняется на низком уровне [1–4].

Проблема приверженности терапии обсуждается медицинским сообществом с 70-х годов прошлого столетия, когда пассивное выполнение назначений врача рассматривалось как ответ на терапию (комплаенс). С учётом необходимости унификации понятия и широкого внедрения в клиническую практику его принципов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1997 году предложили расширить понятие комплаенса и рассматривать приверженность терапии в рамках активного сотрудничества врача и пациента [5].

На протяжении более 50 лет изучаются особенности приверженности терапии и подходы к её улучшению у пациентов разного возраста на фоне многочисленной патологии в амбулаторных и госпитальных условиях оказания медицинской помощи. На сегодняшний день установлено влияние на приверженность пяти основных групп факторов, обусловленных поведением и особенностями самого пациента, лечащим врачом, терапией, социально-экономическими аспектами, возможностями системы здравоохранения [6, 7].

Хорошо спланированные контролируемые исследования, проводимые в последние годы, подтвердили низкий уровень приверженности лечению пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемической болезнью сердца, особенно в случае их сочетания как между собой, так и с другими заболеваниями [8–11]. Многие пациенты после перенесённого острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии полностью отказываются от назначенного лечения, в основном по причине хорошего самочувствия. Вероятность смерти и повторных сердечно-сосудистых событий у таких пациентов крайне высока [12].

Кроме роли пациента, системы здравоохранения и социально-экономических условий обсуждается и низкая приверженность врачей рекомендациям по назначению как самих необходимых групп лекарственных препаратов (ЛП), так и рекомендуемых дозировок, что также вносит вклад в ухудшение прогноза у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13].

Данные реальной клинической практики и литературы свидетельствуют о недостаточной приверженности врачей клиническим рекомендациям и последним достижениям медицины. Количество работ, оценивающих отношение врачей к приверженности лечению пациентов, ограничено. В связи с этим было принято решение провести

онлайн-опрос врачей поликлиник с целью оценки их мнения относительно приверженности пациентов терапии.

**Цель исследования** — оценка мнения врачей о проблеме приверженности лечению амбулаторных пациентов. Дополнительно оценивали знания врачей амбулаторного звена о проблеме приверженности и основных положениях клинических рекомендаций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое одноцентровое одномоментное сплошное исследование.

### Критерии соответствия

В анкетировании принимали участие врачи амбулаторного звена независимо от специальности.

### Условия и продолжительность исследования

Анонимное анкетирование в форме онлайн-опроса проводилось среди врачей амбулаторного звена в ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», филиал № 4 в январе 2024 г. в соответствии с рекомендациями по представлению результатов электронных интернет-опросов (CHERRIES) [14].

### Методология исследования

Разработанная электронная форма анкетирования включала 9 обязательных вопросов, касающихся приверженности лечению амбулаторных пациентов: 6 вопросов закрытого типа (вопросы с единственным выбором № 2–3, 6, 7, 9; вопрос с множественным выбором № 4) и 3 — полужакрытого типа (вопросы № 1, 5, 8), из которых вопросы № 1, 5–9 — содержательные, вопросы № 2–4 — функциональные (контрольные). Возможность повторного заполнения формы респондентом была отключена. Размещение формы в сети Интернет, сбор и обобщение данных проводились с помощью сервиса Яндекс. Формы с последующим формированием электронной базы данных в программе Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США).

### Анализ в группах

Подавляющее большинство исследований, посвящённых анализу данных, полученных в ходе прохождения врачами опросов и/или форм онлайн-анкетирования, представляют результаты с учётом специальности врачей как основной классифицирующей характеристики, при этом не учитывая, что среди врачей одной специальности могут быть выделены группы испытуемых (кластеры), значительно различающиеся между собой по заданным характеристикам. Таким образом, с целью оценки мнения врачей о проблеме приверженности

лечению амбулаторных пациентов использовался метод иерархического кластерного анализа для выделения кластеров мнений, близких по всему множеству оцениваемых характеристик, вне зависимости от специальности врача.

### Методы регистрации исходов

Основной исход исследования регистрировался с помощью сервиса Яндекс. Формы, отображающего статистику результатов опроса в виде отчёта с указанием количества заполненных анкет.

### Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования рассматривали прохождение онлайн-опроса путём заполнения электронной формы анкеты с последующей отправкой ответа.

### Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования, электронная форма анкетирования одобрены 22 января 2024 г. Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 236). Вводная часть разработанной электронной формы анкетирования включала информированное согласие. Прохождение онлайн-опроса и отправка ответа являлись подтверждением согласия респондента на участие в исследовании.

### Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics V23.0 (IBM, США). Качественные переменные представлены абсолютными значениями ( $n$ ) и процентами (%). Расчёт доверительных интервалов для долей и частот в генеральной совокупности проводился с использованием метода Уилсона. При сравнении качественных переменных независимых выборок применялся анализ таблиц сопряжённости (критерий  $\chi^2$ ; точный критерий Фишера — при количестве ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырёхпольной таблицы сопряжённости  $<5$ ). Результаты кластерного анализа (метод кластеризации: Ward's Method, мера подобия: квадрат евклидова расстояния) в виде тепловых карт отображают различия  $z$ -стандартизированных медиан признаков. Статистически значимым считали двустороннее значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники (объекты) исследования

В анкетировании приняли участие 105 врачей амбулаторного звена: 54 (51,4%) врача общей практики (ВОП), 28 (26,7%) врачей-терапевтов, 22 (21,0%) врача-кардиолога,

1 (1,0%) врач-офтальмолог. В окончательный анализ включено 105 корректно заполненных анкет (100%). Отклик респондентов составил 100%.

### Основной результат исследования

Оптимальное количество кластеров составило 2. Количество респондентов в кластере 1 (К1) составило 62 (59%), из которых 63% — ВОП, 32% — врачи-терапевты. Количество респондентов в кластере 2 (К2) составило 43 (41%), из которых 47% — врачи-кардиологи, 35% — ВОП.

Респонденты выделенных кластеров статистически значимо различались по рабочей специальности ( $p < 0,001$ ) и ответам на вопросы № 3, 4, 6, 7. Результаты анкетирования представлены в Приложении 1, тепловая карта кластеров — на рис. 1.

### Обсуждение основного результата исследования

Согласно полученным данным, большинство участников опроса правильно определяют приверженность лечению как уровень соответствия поведения пациента рекомендациям врача касательно постоянства и режима приёма препаратов, их дозировок в рамках сотрудничества врача и пациента ( $K1=77\%$ ,  $K2=88\%$ ,  $p=0,531$ ), а при установлении у пациента диагноза сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) следуют клиническим рекомендациям (правильный ответ) ( $K1=66\%$ ,  $K2=88\%$ ,  $p=0,020$ ). Стоит отметить, что респонденты К1, среди которых преобладают врачи широкого профиля (63% — ВОП, 32% — врачи-терапевты), значительно чаще следуют рекомендациям профильного специалиста амбулаторного звена (кардиолог) (27,4%) по сравнению с респондентами К2 (4,7%) ( $p=0,020$ ). Однако следует учитывать, что в К2 преобладают врачи-кардиологи (46,5%), которые сами являются профильными специалистами и не нуждаются в рекомендациях, что может объяснить разницу в ответах специалистов. Таким образом, напрашивается вывод о необходимости дополнительных мероприятий, направленных на повышение приверженности следованию клиническим рекомендациям, для врачей широкого профиля.

По мнению большинства участников опроса, наиболее значимыми причинами низкой приверженности лечению амбулаторных пациентов являются отсутствие времени на приём для разъяснения и улучшения мотивации пациента к лечению ( $K1=47\%$ ,  $K2=47\%$ ,  $p=0,226$ ) и низкий уровень медицинской грамотности пациента ( $K1=26\%$ ,  $K2=35\%$ ,  $p=0,226$ ).

Специалисты обоих кластеров считают, что поведение врача влияет на приверженность пациента лечению ( $K1=86\%$ ,  $K2=98\%$ ,  $p=0,045$ ), а образовательные школы ( $K1=84\%$ ,  $K2=100\%$ ,  $p=0,005$ ), наиболее значимые темы которых — «артериальная гипертензия», «хроническая сердечная недостаточность», «ишемическая болезнь сердца», «нарушения ритма» и «хроническая болезнь

Признак		Кластер 1	Кластер 2	p
Специальность				<0,001
Определение приверженности лечению				0,531
Рекомендации для принятия решений врачом				0,020
Лекарственные препараты	иАПФ/сартаны			<0,001
	АРНИ			0,268
	глифлозины			<0,001
	антагонисты альдостерона			<0,001
	антагонисты кальция			0,014
	бета-адреноблокаторы			<0,001
	агонисты имидазолиновых рецепторов			0,165
Причины низкой приверженности лечению				0,226
Влияние врача на приверженность лечению				0,045
Влияние школ на приверженность лечению				0,005
Значимые темы образовательных школ				0,876
Влияние технологий на приверженность лечению				0,371

**Z-стандартизированные значения медианы**

Рис. 1. Тепловая карта кластеров.

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина.

Fig. 1. Clustered heatmap.

Note. иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors, АРНИ — angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor.

почек» ( $K1=81\%$ ,  $K2=86\%$ ,  $p=0,876$ ), а также использование технологий и приложений мобильных телефонов ( $K1=61\%$ ,  $K2=70\%$ ,  $p=0,371$ ) могут повысить приверженность пациентов лечению.

Важно отметить, что в настоящее время всё больше внимания уделяется медицинской грамотности (health literacy) населения как важной составляющей вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинская грамотность определяется как совокупность определённых знаний, мотивации и компетентности человека для понимания особенностей собственного здоровья, применения полученных знаний в повседневной жизни для активного взаимодействия с лечащим врачом и улучшения самоконтроля за проявлениями болезни. Эти навыки включают использование электронных технологий [15], чем и объясняется интерес опрошенных врачей к их более широкому применению с целью повышения приверженности лечению.

Значимость медицинской грамотности пациента как одного из наиболее важных предикторов приверженности лечению отмечена в исследовании S. Rezaei и соавт. [16], где была продемонстрирована связь недостаточного уровня медицинской грамотности с более низким уровнем приверженности лечению. Исследователи отмечают, что большинство участников (74%) имели недостаточную медицинскую грамотность. Аналогичные выводы представлены в исследовании M. Naumann и соавт. [17],

в котором отмечено, что осведомлённость пациентов о заболевании может как существенно облегчить, так и препятствовать проведению диагностики в соответствии с рекомендациями, что подтверждает необходимость решения проблемы низкой медицинской грамотности населения. A. Wondesen и соавт. продемонстрировали, что проведение образовательных мероприятий для пациентов и обеспечение раздаточным материалом с информацией о природе заболевания (ХСН) и его лечении способствует значительному снижению проблем, связанных с медикаментозной терапией [18]. Так, распространённость проблем, связанных с медикаментозной терапией, после образовательного вмешательства снизилась на 37,8% — с 70 до 42,2% (среднее значение случаев возникновения трудностей, обусловленных медикаментозной терапией, снизилось с  $1,3 \pm 1,1$  до  $0,63 \pm 0,87$  на пациента). Частота проблем, обусловленных межлекарственными взаимодействиями, и несоблюдение режима приёма ЛП после проведения образовательного вмешательства снизились с 47,6 и 37,3 до 19 и 31,7% соответственно. Данное исследование продемонстрировало положительный эффект образовательных мероприятий для пациентов в плане приверженности лечению лиц с ХСН, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Анализ ответов показал, что респонденты К2, среди которых преобладали кардиологи (46,5%), значительно лучше осведомлены о группах ЛП, которые показаны при ХСН со сниженной фракцией выброса для улучшения

прогноза, однако продемонстрированный объём знаний нельзя считать достаточным: полностью правильный ответ дали 20 врачей, в том числе 2 в К1 (3%) и 18 в К2 (42%) ( $p < 0,001$ ), остальные респонденты ответили частично правильно (К1=97%, К2=58%,  $p < 0,001$ ). Следует отметить недостаточную информированность врачей о месте ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II (К1=37%, К2=79%,  $p < 0,001$ ), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (К1=32%, К2=91%,  $p < 0,001$ ), антагонистов альдостерона (К1=18%, К2=79%,  $p < 0,001$ ) и бета-адреноблокаторов (К1=44%, К2=95%,  $p < 0,001$ ) в лечении пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. При этом врачи обоих кластеров верно указали необходимость назначения ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил и валсартан) (К1=69%, К2=79%,  $p=0,268$ ), что может быть связано с активным освещением данного препарата в медицинской литературе в последние годы.

Аналогичные результаты, демонстрирующие более низкую осведомлённость врачей широкого профиля об основных положениях клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН и применению пероральных антикоагулянтов, представлены в работах Н.Б. Перепеча и соавт. [19–21]. Низкая приверженность врачей клиническим рекомендациям при установлении диагнозов «стенокардия» и «ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка» и при выборе подходов к ведению пациентов, перенёсших острый коронарный синдром и рентгенэндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях, отмечена в исследовании О.Ю. Коренновой и соавт. [22]. В исследовании С.К. Зырянова и соавт. отражён удовлетворительный уровень приверженности врачей-кардиологов амбулаторного звена клиническим рекомендациям по медикаментозному лечению стабильной ишемической болезни сердца [23].

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей и свидетельствуют о недостаточной осведомлённости специалистов широкого профиля (ВОП, терапевты) об основных положениях клинических рекомендаций по лечению ССЗ, в частности ХСН, по сравнению с узкими специалистами (кардиологи), что, вероятно, лежит в основе низкой приверженности врачей к соблюдению рекомендованных подходов к ведению пациентов.

Важность следования клиническим рекомендациям врачами и соблюдения рекомендаций по лекарственной терапии пациентами продемонстрирована в исследовании М. Komajda и соавт. [13]. Было отмечено, что соблюдение врачами клинических рекомендаций связано с улучшением результатов лечения ХСН со сниженной фракцией выброса. Исследователи пришли к выводу о необходимости дополнительных образовательных мероприятий для врачей с целью снижения терапевтической инертности, в свою очередь, влияющей на приверженность пациента врачебным рекомендациям [24].

Таким образом, необходимы дополнительные мероприятия для усовершенствования знаний врачей широкого профиля о проблеме сердечной недостаточности, что особенно актуально ввиду более высокой доли посещений пациентами ВОП и терапевтов по сравнению с узкими специалистами. Отдельного внимания при разработке программ повышения квалификации заслуживают аспекты применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, антагонистов альдостерона и бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью.

## Ограничения исследования

Значимым ограничением исследования является его одноцентровой характер и ограниченный объём исследуемой выборки, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших испытаниях. Изучение мнения только врачей, работающих в амбулаторных условиях, не позволяет перенести полученные данные на госпитальный этап. Достоверность ответов на вопросы электронной формы анкетирования гарантировалась только за счёт анонимности респондентов, что ограничивает интерпретацию полученных результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство опрошенных врачей первичного звена здравоохранения осведомлены о понятии приверженности лечению и считают, что поведение врача влияет на уровень приверженности пациента терапии. По сравнению с врачами широкого профиля специалисты амбулаторного звена (кардиологи) более привержены клиническим рекомендациям при ведении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, и некоторые из них лучше осведомлены о группах ЛП, влияющих на прогноз пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Отсутствие достаточного времени на амбулаторном приёме для разъяснения и улучшения мотивации пациентов к лечению, их миграция между врачами (отсутствие участкового принципа) и низкий уровень медицинской грамотности пациентов выделены врачами как ведущие факторы низкой приверженности лечению.

Врачи амбулаторного звена едины во мнении, что образовательные школы, особенно посвящённые таким патологиям, как артериальная гипертензия, ХСН, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и хроническая болезнь почек, могут внести дополнительный вклад в повышение медицинской осведомлённости пациентов.

В качестве ещё одного фактора, способного улучшить приверженность лечению, рассматривается использование технологий и приложений мобильных телефонов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Приложение 1.** Вопросы электронной формы анкетирования и полученные результаты. doi: 10.17816/CS626967-4257144



**Вклад авторов.** В.Н. Ларина — формулирование общих целей и задач исследования, разработка методологии, проведение исследовательского процесса, в частности выполнение сбора данных, подготовка, создание и презентация опубликованной работы членами исходной исследовательской группы, в частности критическая рецензия, комментарии и редакция, включая этапы до и после публикации, ответственность за управление и координацию планирования и выполнения исследовательской деятельности; В.И. Лунев — формулирование общих целей и задач исследования; разработка методологии, применение статистических методов для анализа или синтеза данных исследования, проведение исследовательского процесса, в частности выполнение сбора данных, подготовка, создание и презентация опубликованной работы членами исходной исследовательской группы, в частности критическая рецензия, комментарии и редакция, включая этапы до и после публикации, ответственность за управление и координацию планирования и выполнения исследовательской деятельности; Е.В. Фёдорова — формулирование общих целей и задач исследования, разработка методологии, проведение исследовательского процесса, в частности выполнение сбора данных, подготовка, создание и презентация опубликованной работы членами исходной исследовательской группы, в частности критическая рецензия, комментарии и редакция, включая этапы до и после публикации, ответственность за управление и координацию планирования и выполнения исследовательской деятельности; Е.Н. Шерегова — формулирование общих целей и задач исследования, разработка методологии, проведение исследовательского процесса, в частности выполнение сбора данных, предоставление материалов исследования, подготовка, создание и презентация опубликованной работы членами исходной исследовательской группы, в частности критическая рецензия, комментарии и редакция, включая этапы до и после публикации, ответственность за управление и координацию планирования и выполнения исследовательской деятельности; О.В. Кладовикова — формулирование общих целей и задач исследования, разработка методологии, проведение исследовательского процесса, в частности выполнение сбора данных, предоставление материалов исследования, подготовка, создание и презентация опубликованной работы членами исходной исследовательской группы, в частности критическая рецензия, комментарии и редакция, включая этапы до и после публикации, ответственность за управление и координацию планирования и выполнения исследовательской деятельности. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (соглашение № 0703-11/23 «ПривАМБ+К [Приверженность Амбулаторных Больных Кардиологического профиля]»; договор № 0703-11/23-1НИР «ОПТИКАМП-КП [Оптимизация

Приверженности Терапии И COMPLIANCE Амбулаторных Пациентов Кардиологического Профиля]»). Источник финансирования не принимал участия в планировании и организации исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных, а также в решении представить рукопись для публикации.

**Информированное согласие на участие в исследовании.** Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования, электронная форма анкетирования одобрены 22 января 2024 г. Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 236). Вводная часть разработанной электронной формы анкетирования включала информированное согласие. Прохождение онлайн-опроса и отправка ответа являлись подтверждением респондентом участия в исследовании.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Appendix 1.** Questions of the electronic survey form and the results obtained. doi: 10.17816/CS626967-4257144



**Author contribution.** V.N. Larina — formulation of overarching research goals and aims, design of methodology, conducting a research process, specifically performing the data collection, preparation, creation and presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; V.I. Lunev — formulation of overarching research goals and aims, design of methodology, application of statistical techniques to analyse or synthesize study data, conducting a research process, specifically performing the data collection, preparation, creation and presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages, preparation, creation and presentation of the published work, specifically visualization/data presentation, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; E.V. Fedorova — formulation of overarching research goals and aims, design of methodology, conducting a research process, specifically performing the data collection, preparation, creation and presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; E.N. Sheregova — formulation of overarching research goals and aims, design of methodology, conducting a research process, specifically performing the data collection, provision of study materials, preparation, creation and presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; O.V. Klavdikova — formulation of overarching research goals and aims, design of methodology, conducting a research process, specifically performing

the data collection, provision of study materials, preparation, creation and presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Funding source.** This work was supported by the ANO Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare (grant № 0703-11/23 «PrivAMB+K [Priverzhennost' Ambulatorny'x Bol'ny'x Kardiologicheskogo profilya/Adherence to Cardiology Outpatients]»; grant № 0703-11/23-1NIR «OPTICAMP-KP [Optimizaciya Priverzhennosti Terapii I Komplensa Ambulatorny'x Pacientov Kardiologicheskogo Profilya/Optimizing Therapy Adherence And

Compliance in Outpatient Cardiology Patients]»). The funding source had no role in the design and organization of the study, the collection, analysis and interpretation of data, or the decision to submit the manuscript for publication.

**Informed consent to participate in the study.** The study was carried out in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The conduct and design of the study, the electronic form of the survey were approved on January 22, 2024 by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol № 236). The introductory part of the developed electronic questionnaire form included informed consent. Completing the online survey and submitting a response constituted the respondent's confirmation of participation in the study.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкарёва Е.В., Бутина Е.К., Ким И.В., и др. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 5. С. 770–779. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-20
2. Ларина В.Н., Леонова М.В., Бондаренкова А.А., Ларин В.Г. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 2398. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2398
3. Uchmanowicz B., Chudiak A., Uchmanowicz I., et al. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension // Clin Interv Aging. 2018. Vol. 13. P. 2425–2441. doi: 10.2147/CIA.S182881
4. Ponikowski P., Voors A., Anker S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2016. Vol. 37, N. 27. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. De Geest S., Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action // Eur J Cardiovasc Nurs. 2003. Vol. 2, N. 4. P. 323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
6. Кретов Е.И., Таркова А.Р., Анисимова В.Д., и др. Проблема приверженности к терапии в кардиологии // Кардиология. 2018. Т. 58, № 9. С. 89–95. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10174
7. Ларина В.Н., Фёдорова Е.В., Сидорова В.П., Кладовикова О.В. Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 1. С. 19–24. doi: 10.26442/20751753.2019.1.180086
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ — регулярное лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III // Кардиология. 2008. Т. 48, № 4. С. 46–53. EDN: ISDMZD
9. Shah D., Simm K., Barksdale D.J., Wu J.R. Improving medication adherence of patients with chronic heart failure: challenges and solutions // Res Rep Clin Cardiol. 2015. Vol. 6. P. 87–95. doi: 10.2147/RRCC.S50658
10. Solara M., Peloucha R., Vorisek V. Serum drug levels to diagnose non-adherence in acute decompensated heart failure // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016. Vol. 160, N. 2. P. 244–247. doi: 10.5507/bp.2016.031
11. Чукаева И.И., Ларина В.Н., Карпенко Д.Г., Позднякова А.В. Приверженность к лечению пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2017. Т. 57, № 10. С. 65–72. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10043
12. Марцевич С.Ю., Золотарёва Н.П., Загребельный А.В., и др. Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесённого острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023. Т. 19, № 6. С. 572–578. doi: 10.20996/1819-6446-2023-2988
13. Komajda M., Cowie M.R., Tavazzi L., et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry // Eur J Heart Fail. 2017. Vol. 19, N. 11. P. 1414–1423. doi: 10.1002/ejhf.887
14. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) // J Med Internet Res. 2004. Vol. 6, N. 3. P. e34. doi: 10.2196/jmir.6.3.e34
15. Pedretti R.F.E., Hansen D., Ambrosetti M., et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology // Eur J Prev Cardiol. 2023. Vol. 30, N. 2. P. 149–166. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204
16. Rezaei S., Vaezi F., Afzal G., et al. Medication Adherence and Health Literacy in Patients with Heart Failure: A Cross-Sectional Survey in Iran // Health Lit Res Pract. 2022. Vol. 6, N. 3. P. e191–e199. doi: 10.3928/24748307-20220718-02

17. Naumann M., Scharfenberg S.R., Seleznova Y., et al. Factors influencing adherence to clinical practice guidelines in patients with suspected chronic coronary syndrome: a qualitative interview study in the ambulatory care sector in Germany // *BMC Health Serv Res*. 2023. Vol. 23, N. 1. P. 655. doi: 10.1186/s12913-023-09587-1
18. Wondesen A., Berha A.B., Woldu M., et al. Impact of medication therapy management interventions on drug therapy problems, medication adherence and treatment satisfaction among ambulatory heart failure patients at Tikur Anbessa Specialised Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a one-group pre-post quasi-experimental study // *BMJ Open*. 2022. Vol. 12, N. 4. P. e054913. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054913
19. Перепеч Н.Б., Трегубов А.В., Михайлова И.Е. Оценка профессиональных знаний и приверженности врачей рекомендациям по диагностике и лечению больных хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология*. 2022. Т. 62, № 5. С. 53–61. doi: 10.18087/cardio.2022.5.n1755
20. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020. Т. 6, № 5. С. 706–712. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-15
21. Перепеч Н.Б., Трегубов А.В., Михайлова И.Е. Анализ факторов, влияющих на знание врачами положений клинических рекомендаций по лечению хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2024. Т. 29, № 1S. С. 5722. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5722
22. Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П., и др. Приверженность врачей актуальным клиническим рекомендациям при диспансерном наблюдении пациентов, перенёсших острый коронарный синдром // *Лечащий врач*. 2019, № 7. С. 31–35. doi: 10.26295/QS.2019.24.48.006
23. Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021. Т. 17, № 1. С. 29–35. doi: 10.20996/1819-6446-2020-16-08
24. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А., и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 9. С. 5202. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5202

## REFERENCES

1. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):770–779. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-20
2. Larina VN, Leonova MV, Bondarenkova AA, Larin VG. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2398. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2398
3. Uchmanowicz B, Chudiak A, Uchmanowicz I, et al. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2425–2441. doi: 10.2147/CIA.S182881
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4
6. Kretov EI, Tarkova AR, Anisimova VD, et al. The Problem of Adherence to Therapy in Cardiology. *Kardiologija*. 2018;58(9):89–95. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10174
7. Larina VN, Fedorova EV, Sidorova VP, Kladovikova OV. The possibility of the blood pressure control at the outpatient stage. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):19–24. doi: 10.26442/20751753.2019.1.180086
8. Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, et al. RELIPH — regular treatment and prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian multicenter study (part III). *Kardiologija*. 2008;48(4):46–53. EDN: ISDM2DZ
9. Shah D, Simm K, Barksdale DJ, Wu JR. Improving medication adherence of patients with chronic heart failure: challenges and solutions. *Res Rep Clin Cardiol*. 2015;6:87–95. doi: 10.2147/RRCC.S50658
10. Solara M, Peloucha R, Vorisek V. Serum drug levels to diagnose non-adherence in acute decompensated heart failure. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2):244–247. doi: 10.5507/bp.2016.031
11. Chukaeva II, Larina VN, Karpenko DG, Pozdnyakova AV. Medication Adherence of Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologija*. 2017;57(10):65–72. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10043
12. Martsevich SYu, Zolotareva NP, Zagrebelny AV, et al. Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):572–578. doi: 10.20996/1819-6446-2023-2988
13. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414–1423. doi: 10.1002/ejhf.887
14. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res*. 2004;6(3):e34. doi: 10.2196/jmir.6.3.e34
15. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(2):149–166. doi: 10.1093/eurjpc/zwac204
16. Rezaei S, Vaezi F, Afzal G, et al. Medication adherence and health literacy in patients with heart failure: A cross-sectional survey in Iran. *Health Lit Res Pract*. 2022;6(3):e191–e199. doi: 10.3928/24748307-20220718-02
17. Naumann M, Scharfenberg SR, Seleznova Y, et al. Factors influencing adherence to clinical practice guidelines in patients with suspected chronic coronary syndrome: a qualitative interview study in the ambulatory care sector in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):655. doi: 10.1186/s12913-023-09587-1
18. Wondesen A, Berha AB, Woldu M, et al. Impact of medication therapy management interventions on drug therapy problems,

medication adherence and treatment satisfaction among ambulatory heart failure patients at Tikur Anbessa Specialised Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a one-group pre-post quasi-experimental study. *BMJ Open*. 2022;12(4):e054913. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054913

19. Perepech NB, Tregubov AV, Mikhailova IE. Physicians' adherence to the guidelines on the chronic heart failure diagnosis and treatment. *Kardiologija*. 2022;62(5):53–61. doi: 10.18087/cardio.2022.5.n1755

20. Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Doctors' adherence to the guidelines on the oral anticoagulants usage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):706–712. doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-15

21. Perepech NB, Tregubov AV, Mikhailova IE. Analysis of factors influencing doctors' awareness of clinical guidelines for heart

failure treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5722. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5722

22. Korenova OYu, Podolnaya SP, Prikhodko EP, et al. Adherence of the doctors to the up-to-date clinical recommendations in case follow-up of the patients affected by acute coronary syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2019;(7):31–35. doi: 10.26295/OS.2019.24.48.006

23. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II. Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):29–35. doi: 10.20996/1819-6446-2020-16-08

24. Boytsov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5202

## ОБ АВТОРАХ

\* **Лунев Виктор Иванович**, канд. мед. наук;

адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6;

ORCID: 0000-0001-9002-7749;

eLibrary SPIN: 6618-7536;

e-mail: sandvit@ya.ru

**Ларина Вера Николаевна**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7825-5597;

eLibrary SPIN: 3674-9620;

e-mail: larinav@mail.ru

**Фёдорова Екатерина Владимировна**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-7623-7376;

eLibrary SPIN: 4014-4245;

e-mail: evfedorova91@mail.ru

**Шерегова Елена Николаевна**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-9991-546X;

eLibrary SPIN: 3750-0858;

e-mail: esheregova@list.ru

**Кладовикова Ольга Валерьевна**;

ORCID: 0000-0001-7977-5850;

eLibrary SPIN: 9389-9947;

e-mail: kladovikova.olga@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Viktor I. Lunev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

address: 1/6 Ostrovityanova str., 117513 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-9002-7749;

eLibrary SPIN: 6618-7536;

e-mail: sandvit@ya.ru

**Vera N. Larina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;

ORCID: 0000-0001-7825-5597;

eLibrary SPIN: 3674-9620;

e-mail: larinav@mail.ru

**Ekaterina V. Fedorova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-7623-7376;

eLibrary SPIN: 4014-4245;

e-mail: evfedorova91@mail.ru

**Elena N. Sheregova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-9991-546X;

eLibrary SPIN: 3750-0858;

e-mail: esheregova@list.ru

**Olga V. Kladovikova**, MD;

ORCID: 0000-0001-7977-5850;

eLibrary SPIN: 9389-9947;

e-mail: kladovikova.olga@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

# Фармакогенетика варфарина: обзор литературы

Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов, А.А. Попов, Д.Е. Жук, В.А. Солодченко

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Варфарин представляет собой пероральный антикоагулянт непрямого действия, который широко применяется для предотвращения тромбоэмболических явлений. Наиболее перспективным подходом к персонализации использования непрямых антикоагулянтов является фармакогенетическое тестирование. Цель данного обзора — предоставление сведений о том, как генетическая предрасположенность больных влияет на фармакокинетику варфарина, что определяет разные режимы дозирования у пациентов. Для правильной интерпретации данных в клинических условиях необходимо разработать алгоритмы выбора оптимального режима дозирования, учитывающие возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности пациента. Эти алгоритмы помогают определить оптимальную дозу, повышают приверженность пациента к лечению и уверенность врача в безопасности терапии. Алгоритмы, учитывающие SNP в генах *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, более эффективны в прогнозировании доз варфарина, но их эффективность варьирует в зависимости от расовой принадлежности.

**Ключевые слова:** варфарин; фармакогенетика; *CYP2C9*; *VKORC1*; *CYP4F2*.

## Для цитирования:

Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А., Жук Д.Е., Солодченко В.А. Фармакогенетика варфарина: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

## Pharmacogenetics of warfarin: A literature review

Nadezhda V. Izmozherova, Muraz A. Shambatov, Artem A. Popov, Daria E. Zhuk, Victoria A. Solodchenko

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

### ABSTRACT

Warfarin is an oral indirect anticoagulant that is widely used for the prevention of thromboembolic events. Pharmacogenetic testing is the most promising approach to personalizing warfarin treatment. In this review, we aimed to summarize how the patients' genetic predispositions affect the pharmacokinetics of warfarin, which determines the different dosing regimens for patients. To correctly interpret data in clinical settings, algorithms for selecting the optimal dosing regimen need to be developed that consider the patient's age, sex, weight, height, health status, and genetic characteristics. These algorithms could help determine the optimal dose, enhance patient adherence to treatment, and increase the physician's confidence in the treatment safety. Furthermore, although algorithms that consider SNPs in the *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* genes are more effective in predicting warfarin doses, their effectiveness varies according to race.

**Keywords:** warfarin; pharmacogenetics; *CYP2C9*; *VKORC1*; *CYP4F2*.

### To cite this article:

Izmozherova NV, Shambatov MA, Popov AA, Zhuk DE, Solodchenko VA. Pharmacogenetics of warfarin: A literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631885>

Received: 12.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Published online: 29.08.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Варфарин — непрямой антикоагулянт, применяемый для лечения и профилактики венозного тромбоза и тромбозомболических осложнений. Варфарин был разрешён к использованию в клинической практике с 1954 года, но в России он был зарегистрирован значительно позднее — в конце 2001 года и сразу начал широко применяться отечественными врачами: кардиологами, ангиологами, пульмонологами и кардиохирургами [1–3].

Механизм действия варфарина был полностью расшифрован лишь спустя 30 лет после открытия препарата: он конкурентно ингибирует эпоксидредуктазный комплекс витамина К1 (VKORC1) — фермента, необходимого для активации витамина К, доступного в организме [4]. Благодаря этому механизму варфарин может истощать функциональные запасы филлохинона и снижать синтез активных факторов свёртывания крови. Синтез факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также протеинов С и S осуществляется в печени и требует присутствия витамина К, который играет ключевую роль в этом процессе как кофактор [4].

Варфарина натриевая соль является смесью рацематов — активных (S)- и (R)-энантиомеров. Активность S-варфарина значительно выше активности R-варфарина. Печёночный метаболизм S-варфарина происходит под действием изоформы цитохрома CYP2C9, в результате чего образуется 7-гидрокси-S-варфарин, в виде которого варфарин и удаляется из организма [5].

Факторы, определяющие дозировку варфарина, можно разделить на индивидуальные и генетические. К индивидуальным относят возраст, пол, площадь поверхности тела, этническую принадлежность, особенности питания, наличие сопутствующих заболеваний и использование других медикаментов. В совокупности эти факторы определяют примерно 12–20% вариаций в дозировке антикоагулянта. Более высокая доля вариабельности дозы варфарина определяется генетическими факторами [4].

Наиболее частыми побочными явлениями, наблюдаемыми при терапии варфарином, являются кровотечения и кровоизлияния в различные органы и ткани, в первую очередь внутримозговые кровоизлияния. Риск кровотечений при применении варфарина возрастает с увеличением массы тела [6].

При нарушении функции печени увеличение риска кровотечений объясняется снижением синтеза активных факторов свёртывания крови и нарушением метаболизма антикоагулянта. Риск кровотечений увеличивается при следующих патологических состояниях: снижении скорости клубочковой фильтрации, тромбоцитопении, язвенной болезни, остром диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС-синдром), варикозном расширении вен пищевода и прямой кишки, аневризмах сосудов [6].

Сложности приёма варфарина заключаются в необходимости регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), широком потенциале межлекарственного и пищевого взаимодействия [1, 7].

Начальная доза в 5 мг, несмотря на относительную безопасность, представляет собой нагрузочную дозу и при применении у пациента, которому требуется поддерживающая доза всего 1–2 мг, может привести к выраженной избыточной антикоагуляции при отсутствии контроля уровня МНО [7]. Как правило, значительное изменение МНО наблюдается на третий или четвёртый день после начала приёма варфарина независимо от начальной дозы. После двух последовательных измерений МНО с результатами в целевом диапазоне можно увеличивать интервалы измерения лабораторного показателя в зависимости от его стабильности. После определения оптимальной дозы варфарина и достижения целевых значений МНО интервал между тестами можно увеличить до 4–6 недель, но не более [8].

**Цель работы** — на основании анализа научной литературы определить роль фармакогенетического тестирования при назначении варфарина.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Отбор статей проводился в базах данных путём тематического поиска в период с января по май 2024 г. Глубина поиска источников — с 1990 по 2024 г.

Проведён обзор предметного поля. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Научная электронная библиотека [ПУНЭБ, eLIBRARY.RU]). Для поиска использовались следующие ключевые слова: pharmacogenetics OR polymorphism OR CYP2C9 OR VKORC1 OR CYP4F2 AND warfarin.

Статьи изучались независимо двумя исследователями с учётом критериев включения и исключения.

Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось об эффективности и фармакогенетике варфарина, и клинические исследования. Критериями исключения были тезисы конференций, несистематические обзоры литературы, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг.

Всего было получено 400 статей из трёх онлайн-баз данных: PubMed (201), Google Scholar (121) и eLIBRARY.RU (78). Удалено 156 дубликатов. После оценки названия и аннотации статей 68 работ были исключены. Полные тексты остальных 88 статей были получены и тщательно проверены. Из этих 88 статей только 46 консенсусом всех авторов были отобраны для включения в данное исследование. Стратегия поиска и отбора публикаций представлена в виде блок-схемы PRISMA (рис. 1).

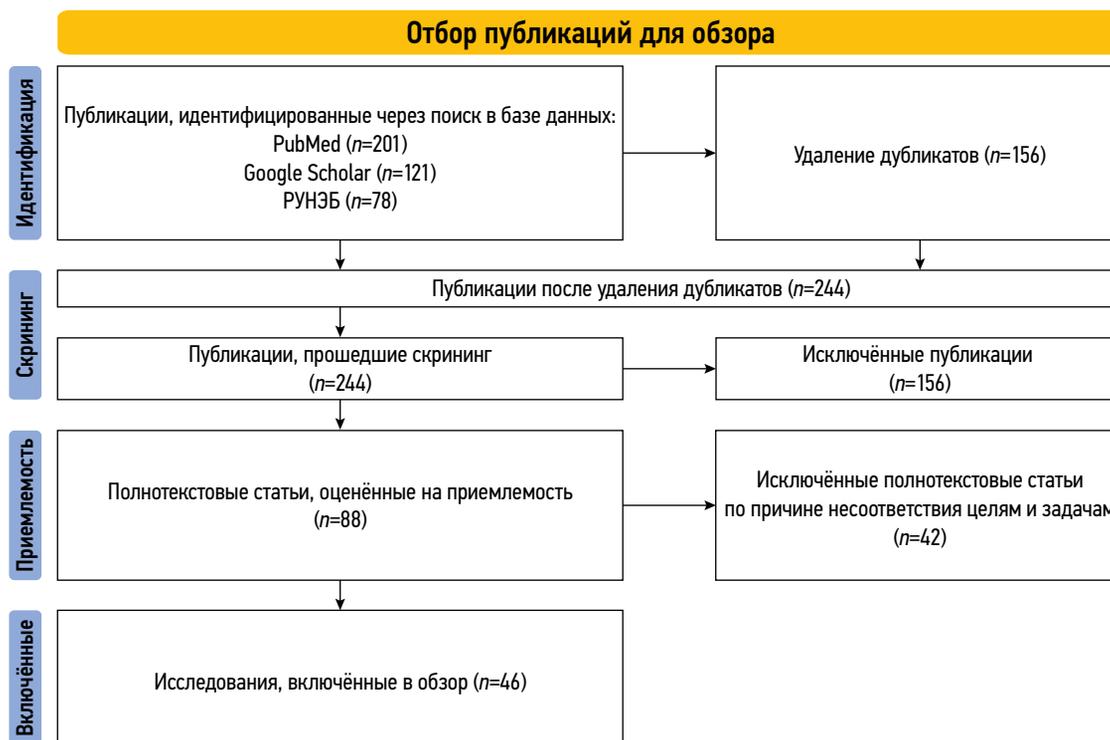


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора публикаций.

Fig. 1. Strategy for searching and selecting publications.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Значение генетических полиморфизмов CYP2C9, VKORC1, CYP4F2

Генетический полиморфизм — это наличие различных аллельных вариантов одного гена у индивидов внутри одной популяции. Он может быть вызван мутациями в гене или изменениями частоты аллелей. Генетические полиморфизмы имеют важное значение для понимания индивидуальной чувствительности к лекарствам и их побочных эффектов.

CYP2C9 — это ген, который кодирует фермент цитохром P450 CYP2C9, участвующий в метаболизме ряда лекарственных препаратов и токсинов. Наличие генетических полиморфизмов этого гена может влиять на эффективность лечения и безопасность применения некоторых лекарств [9].

Многочисленные исследования подтверждают, что различные полиморфизмы цитохрома P450 CYP2C9 влияют на метаболизм варфарина, что объясняется ключевой ролью данного фермента в его окислении [9–11]. Также известно, что передозировка варфарина может привести к серьёзным геморрагическим осложнениям, что объясняется различной чувствительностью к препарату [12, 13].

В зависимости от генотипа все пациенты могут быть классифицированы как экстенсивные метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы или медленные метаболизаторы варфарина [14].

Носители гомозиготного дикого генотипа \*1-аллеля гена фермента CYP2C9 являются экстенсивными

метаболизаторами с нормальной ферментативной активностью и средними значениями клиренса варфарина. Носители гетерозиготного генотипа являются промежуточными метаболизаторами. Носителей генотипов \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3 относят к медленным метаболизаторам [15].

Основную сложность в терапии варфарином представляет необходимость поддержания МНО в терапевтическом «окне», которое находится в пределах от 2,0 до 3,0 [16]. По данным когортного исследования 4886 пациентов, получающих варфарин, выявлены значимые различия в распределении препарата в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ), сопутствующей терапии. Потребность в дозе варфарина была значительно выше среди представителей негроидной расы и ниже среди монголоидов по сравнению с европеоидами [16].

K. Sridharan и соавт. исследовали генетические полиморфизмы 236 пациентов, принимавших варфарин в специализированной клинике [17]. При наличии \*2 или \*3 аллелей CYP2C9 по сравнению с генотипом \*1/\*1 требовалось уменьшение дозы препарата. Наибольшее влияние генетических полиморфизмов отмечалось в начальный период терапии варфарином, когда часто наблюдались колебания МНО за пределами терапевтического диапазона. Следовательно, перед началом терапии разумно провести рекомендуемое генетическое тестирование, которое повысит вероятность скорейшего достижения соответствующей дозы варфарина. Исследование свидетельствует о том, что оценка генетических полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 до начала приёма варфарина оптимизирует терапевтический ответ [17].

В работе, посвящённой оценке распространённости генотипов и аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1* в популяции бурят, в выборке из 197 человек частота обнаружения аллеля А гена *VKORC1* составила 85,28%. Частота гомо- и гетерозиготного генотипа по аллелю *CYP2C9*\*1 составила 95,94 и 4,06% соответственно, а по аллелю *CYP2C9* \*3 — 93,90 и 6,10% соответственно. Установлено, что носители *CYP2C9* \*2 и *CYP2C9* \*3 требуют назначения более низких доз варфарина [18].

С.С. Akdeniz и соавт. оценили распространённость аллелей *CYP2C9* \*2 и \*3, а также гомо- и гетерозиготные полиморфизмы генотипов *VKORC1* [19]. Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований, демонстрирующих снижение активности фермента у носителей аллелей \*2 и \*3 [20–22].

Установлено, что *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2* объясняют только около 40% межиндивидуальных различий в реакции на варфарин [23]. Данный факт свидетельствует в пользу гипотезы о необходимости поиска дополнительных генетических факторов, которые могут влиять на эффективность и безопасность терапии варфарином.

В качестве потенциального фармакогенетического фактора рассматривается полиморфизм гена *CYP4F2*. Патфизиологически это может объясняться тем, что этот ген кодирует лейкотриен В4 омега-гидроксилазы 1 из семейства цитохрома P450, участвующей в метаболизме витамина К [8]. *CYP4F2* является оксидазой витамина К и важным аналогом *VKORC1*. Установлено, что при лечении пациентов с аллельным вариантом ТТ требуется примерно на 1 мг в сутки больше варфарина, чем у пациентов с аллелями СС [24].

Пациентам с гомозиготным аллельным вариантом ТТ требовалась доза варфарина в размере 44,59 мг в месяц по сравнению с 35,87 мг в месяц для пациентов с аллелями дикого типа (СС) на начальных этапах терапии [25].

Следовательно, пациенты, являющиеся носителями аллеля Т, имеют низкую активность фермента *CYP4F2* и им требуется увеличение дозы варфарина [26]. Продемонстрировано, что среднесуточная доза варфарина у носителей генотипов СТ/ТТ гена *CYP4F2* на 28,2% выше, чем у имеющих генотип СС [27]. Авторами уточняется, что если наблюдалось влияние SNP в гене *CYP4F2*, то оно было относительно небольшим по сравнению с влиянием полиморфизма *CYP2C9* и *VKORC1*.

## Алгоритмы дозирования

Алгоритмы дозирования основаны на учёте различных факторов, таких как возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности. Целью разработки алгоритмов дозирования является достижение максимальной эффективности лечения при минимальном риске побочных эффектов [1–3].

Алгоритм дозирования варфарина включает несколько этапов. Сначала проводится анализ генетических полиморфизмов фермента цитохрома P450 *CYP2C9* [4, 9].

Затем определяется оптимальная доза варфарина на основе результатов анализа. Для этого используются различные методы, такие как моделирование кинетики метаболизма и оценка влияния генетических полиморфизмов на метаболизм препарата.

После определения оптимальной дозы варфарина пациент должен регулярно контролировать уровень МНО. Если свёртываемость крови становится слишком низкой или высокой, дозу варфарина необходимо скорректировать.

Алгоритм дозирования варфарина является важным инструментом обеспечения безопасности и эффективности лечения. Он позволяет учитывать генетические особенности каждого пациента и оптимизировать дозировку препарата для достижения максимального эффекта при минимальном риске побочных эффектов.

Мы изучили множество предложенных алгоритмов дозирования на основе генотипа пациента. Одним из наиболее цитируемых вариантов оказался алгоритм Гейджа ([www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)) [28]. Он представляет собой расширенный алгоритм дозирования в виде калькулятора, полученный на основе выборки более чем 1000 пациентов (83% из которых — европеоидной расы). Данные об эффективности обсуждаемого алгоритма в российской популяции отсутствуют.

Алгоритмы, учитывающие однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в трёх генах — *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, показывают более точное прогнозирование дозировки варфарина по сравнению с алгоритмами, которые учитывают антропометрические показатели и полиморфизмы только одного из ферментов [17].

Для повышения эффективности алгоритмов дозирования I.G. Asiwewe и соавт. подчёркивают важность идентификации и учёта всех этнических вариантов, влияющих на требования к дозе варфарина [29]. Варфарин является самым распространённым в Африке антикоагулянтом. Этот факт привёл к необходимости анализа исследований с участием пациентов негроидной расы и разработки более совершенных клинических и генетических алгоритмов дозирования для улучшения качества антикоагулянтов. В метаанализе 11 исследований обнаружено, что основанный на фармакогенетике подбор дозы значимо, а именно на 52%, снижает число случаев крупных кровотечений [30].

На дозировку варфарина может влиять множество факторов, включая генетические и негенетические (клинические) факторы, каждый из которых объясняет более половины вариабельности требований к дозированию препарата. Помимо генетических, также подробно изучено и влияние негенетических факторов на эффективность варфарина.

Возраст — один из самых ранних выявленных факторов, влияющих на дозировку варфарина [31]. М. Redwood и соавт. пришли к выводу, что в сравнении с лицами моложе 30 лет пациентам старше 70 лет требуются более низкие (на 25–30%) дозы препарата [32]. В исследовании J.H. Gurwitz и соавт. также оценивалось влияние старения на требования к дозировке пероральных

антикоагулянтов [33]. Пациентам старшей возрастной группы чаще всего требовалась более низкая доза варфарина [34]. Кроме того, у лиц в возрасте от 50 до 70 лет средняя доза варфарина была ниже на 10% по сравнению с пациентами моложе 50 лет (7,2 мг против 8,1 мг). В подгруппе пациентов старше 70 лет наблюдалась более высокая частота кровотечений по сравнению с участниками моложе 50 лет. В. Gage, С. Eby, J. Johnson и соавт. выяснили, что с каждым прожитым человеком десятилетием поддерживающая доза варфарина снижается на 7–13% [28].

Уровень альбумина и ИМТ пациента — ещё два широко изученных фактора, которые связаны с вариабельностью дозы варфарина. Согласно алгоритму В.Ф. Gage, доза варфарина увеличивалась примерно на 15% при повышении альбумина на 0,26 г/м<sup>2</sup> [28]. Другое исследование продемонстрировало, что увеличение ИМТ на одну единицу связано с повышением потребности в дозе варфарина на 0,69 мг в неделю [35]. Также анализируемое нами исследование показало, что ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> (патологическое ожирение) был значимо связан с более высокими требованиями к дозированию варфарина по сравнению с лицами, имеющими меньшее значение индекса массы тела [36].

Как отмечено ранее, расовая принадлежность также является важным фактором, влияющим на вариабельность дозы варфарина. В исследовании R.K. Absher и соавт. приняли участие 146 пациентов из местной больницы и амбулаторной антикоагулянтной клиники [37]. Афроамериканская раса пациента представляет собой один из пяти факторов, связанных с приёмом дозы варфарина выше 5 мг. Кроме того, афроамериканским пациентам требовалась дополнительная суточная доза варфарина 1,3 мг по сравнению с лицами европеоидной расы. В другой ретроспективной когорте 345 пациентов самые низкие средние дозы варфарина были у азиатов, а самые высокие — у афроамериканских пациентов, за ними следовали европеоиды и латиноамериканцы.

## Межлекарственные взаимодействия варфарина

Лекарственное взаимодействие — ещё один фактор, влияющий на дозу варфарина. В случае с варфарином оно представляет собой либо фармакокинетические, либо фармакодинамические взаимодействия. Фармакокинетические взаимодействия в основном обусловлены индукцией или ингибированием CYP2C9, который является основным ферментом в метаболизме варфарина. Пациентам, получающим стабильную поддерживающую дозу варфарина и начавшим принимать сильнодействующие лекарственные средства, обычно требуется изменение дозы варфарина [38]. Чаще всего в алгоритмы поддерживающей дозы варфарина включены амиодарон, азольные противогрибковые препараты, фенитоин, рифампицин, триметоприм, статины [39]. Однако количественная оценка влияния взаимодействующего лекарственного средства на дозу варфарина сложна и варьирует в зависимости

от природы лекарственного средства, генетических вариантов, влияющих на ответственный метаболизирующий фермент, и других межиндивидуальных вариаций. Например, при назначении амиодарона рекомендуется снизить дозу варфарина на 30–50%, тогда как при приёме фенофибрата рекомендуется снижение дозы на 25–33% [40].

Исследователи W. Wong, J. Wilson Norton и A.K. Wittkowsky провели анализ пациентов с целью определения влияния режима дозирования на развитие побочных эффектов [41]. Оказалось, что тип режима не повлиял на клинические и мониторинговые результаты антикоагулянтной терапии, то есть при выборе конкретного типа схемы необходимо учитывать специфические для пациента риски путаницы и ошибок дозирования, а также связанные с этим затраты, практическую и точность корректировки дозировки. Таким образом, лучше выбирать ежедневный тип дозирования в одной конкретной дозировке, так как при приёме различных доз в зависимости от дня недели (5 мг по понедельникам и четвергам и 7,5 мг во все остальные дни) высок риск того, что у пациента возникнет путаница и приём более высоких доз приведёт к развитию внутренних кровотечений.

В проспективном когортном исследовании оценён эффект генетических вариаций на реакцию пациентов, нуждающихся в варфарине для лечения фибрилляции предсердий или венозной тромбоэмболии. Использовался новый протокол фармакогенетической инициации (WRAPID), особенностью которого является назначение начальных доз, основанных на генетических данных и клинических переменных [42]. Представленные результаты свидетельствуют о том, что дозирование в соответствии с генотипами *VKORC1* и *CYP2C9* является достаточным. Это противоречило недавнему исследованию J.E. Zhang и соавт., в котором изучалась роль *CYP4F2* как генетической детерминанты во время начала терапии у пациентов, получавших дозу в соответствии со стандартными методами [43]. Авторы объясняют это тем, что генотип *CYP4F2* обуславливает лишь небольшую часть наблюдаемой вариабельности поддерживающей дозы (0–4%).

E. Danese, S. Raimondi, M. Montagnana провели метаанализ, который показал, что у носителей аллеля T гена *CYP4F2* доза кумарина была увеличена почти на 8%. Было также обнаружено возможное межгенное взаимодействие и влияние расы на генетический эффект [44]. Несмотря на низкую величину эффекта, *CYP4F2* в настоящее время считается третьим наиболее влиятельным генетическим локусом в отношении поддерживающей дозы препарата варфарин. Однако более ранние исследования, в которых фармакогенетические алгоритмы сравнивались либо с клиническими алгоритмами, либо с подходом, который заключался в фиксировании дозы, показали возможное улучшение прогноза только в отдельных подгруппах. Тем не менее включение *CYP4F2* в существующие модели дозирования может повысить точность прогнозирования дозы препарата [45].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее перспективным подходом для персонализации применения непрямых антикоагулянтов как с медицинской, так и с экономической точки зрения является фармакогенетическое тестирование. Однако необходимо разработать алгоритмы выбора оптимального режима дозирования, чтобы врач мог правильно интерпретировать данные в реальных клинических условиях.

Алгоритмы дозирования основаны на учёте различных факторов, таких как возраст, пол, вес, рост, состояние здоровья и генетические особенности. Они играют важную роль в определении оптимальной дозы лекарственных препаратов для каждого пациента. Для достижения максимальной эффективности лечения при минимальном риске побочных эффектов врач должен учитывать генетические полиморфизмы ферментов, влияющих на фармакокинетику препарата. Учёт алгоритмов дозирования также повышает приверженность пациента к лечению и уверенность врача в эффективности и безопасности лекарственного препарата, в том числе варфарина.

Алгоритмы, включающие SNP в трёх генах — *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP4F2*, позволяют эффективнее прогнозировать дозы варфарина по сравнению с алгоритмами, основанными исключительно на клинических и демографических факторах. Однако эффективность различается

в зависимости от расовой принадлежности: более высокая доля изменчивости дозы наблюдается у людей европеоидной расы, у монголоидов она ниже, у негроидов — самая низкая.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; А.А. Попов — обсуждение результатов, написание статьи, финальное редактирование текста; Д.Е. Жук, В.А. Солодченко — поиск и отбор источников, написание статьи.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** N.I. Izmozherova, M.A. Shambatov — research idea, search and selection of sources, discussion of results, article writing, final text editing; A.A. Popov — discussion of results, article writing, final text editing; D.E. Zhuk, V.A. Solodchenko — search and selection of sources, article writing.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 5. С. 699–705. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
2. Сычёв Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium Medicum. 2013. Т. 15, № 10. С. 111–115. EDN: RRWGCZ
3. Сычёв Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 4. С. 64–71. EDN: SVPGNB
4. Biss T.T., Avery P.J., Brandão L.R., et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children // Blood. 2012. Vol. 119, N. 3. P. 868–873. doi: 10.1182/blood-2011-08-372722
5. Kim S.Y., Kang J.Y., Hartman J.H., et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins // Drug Metab Lett. 2012. Vol. 6, N. 3. P. 157–164. doi: 10.2174/1872312811206030002
6. Almas T., Muhammad F., Siddiqui L., et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison with warfarin across different BMI ranges: A systematic review and meta-analysis // Ann Med Surg (Lond). 2022. Vol. 77. P. 103610. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103610
7. Tideman P.A., Tirimacco R., St John A., Roberts G.W. How to manage warfarin therapy // Aust Prescr. 2015. Vol. 38, N. 2. P. 44–48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
8. Duarte J.D., Cavallari L.H. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy // Nat Rev Cardiol. 2021. Vol. 18, N. 9. P. 649–665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-w
9. Adcock D.M., Koftan C., Crisan D., Kiechle F.L. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation // Arch Pathol Lab Med. 2004. Vol. 128, N. 12. P. 1360–1363. doi: 10.5858/2004-128-1360-EOPITC
10. Jia L., Wang Z., Men J., et al. Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 are associated with warfarin sensitivity in Chinese population // Ther Clin Risk Manag. 2017. Vol. 13. P. 421–425. doi: 10.2147/TCRM.S130198
11. Daly A.K., Rettie A.E., Fowler D.M., Miners J.O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations // J Pers Med. 2017. Vol. 8, N. 1. P. 1. doi: 10.3390/jpm8010001
12. Fihn S.D., Callahan C.M., Martin D.C., et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics // Ann Intern Med. 1996. Vol. 124, N. 11. P. 970–979. doi: 10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00004
13. Moyer T.P., O’Kane D.J., Baudhuin L.M., et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience // Mayo Clin Proc. 2009. Vol. 84, N. 12. P. 1079–1094. doi: 10.4065/mcp.2009.0278

14. Perini J.A., Struchiner C.J., Silva-Assunção E., et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 84, N. 6. P. 722–728. doi: 10.1038/clpt.2008.166
15. Asiimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., et al. Warfarin dosing algorithms: A systematic review // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 4. P. 1717–1729. doi: 10.1111/bcp.14608
16. Limdi N.A., Wadelius M., Cavallari L., et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups // *Blood.* 2010. Vol. 115, N. 18. P. 3827–3834. doi: 10.1182/blood-2009-12-255992
17. Sridharan K., Al Banna R., Malalla Z., et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study // *Pharmacol Rep.* 2021. Vol. 73, N. 5. P. 1405–1417. doi: 10.1007/s43440-021-00256-w
18. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., и др. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят // *Генетика.* 2020. Т. 56, № 12. С. 1427–1434. doi: 10.31857/S0016675820120127
19. Akdeniz C.S., Cevik M., Canbolat I.P., et al. The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dose in Turkish cardiac patients // *Future Cardiol.* 2020. Vol. 16, N. 6. P. 645–654. doi: 10.2217/fca-2020-0027
20. Farzamikia N., Sakhinia E., Afrasiabirad A. Pharmacogenetics-based warfarin dosing in patients with cardiac valve replacement: The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms // *Lab Med.* 2017. Vol. 49, N. 1. P. 25–34. doi: 10.1093/labmed/lmx072
21. Caldwell M.D., Berg R.L., Zhang K.Q., et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction // *Clin Med Res.* 2007. Vol. 5, N. 1. P. 8–16. doi: 10.3121/cmr.2007.724
22. Shalia K.K., Doshi S.M., Parikh S., et al. Prevalence of VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms in Indian population and its effect on warfarin response // *J Assoc Physicians India.* 2012. Vol. 60. P. 34–38.
23. Li X., Li D., Wu J.C., et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies // *Pharmacogenomics J.* 2019. Vol. 19, N. 3. P. 219–229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3
24. Caldwell M.D., Awad T., Johnson J.A., et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose // *Blood.* 2008. Vol. 111, N. 8. P. 4106–4112. doi: 10.1182/blood-2007-11-122010
25. Al-Eitan L.N., Almasri A.Y., Alnaamneh A.H., et al. Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan // *Int J Med Sci.* 2021. Vol. 18, N. 3. P. 826–834. doi: 10.7150/ijms.51546
26. Jarrar Y., Alkhalili M., Alhawari H., et al. The frequency of cytochrome 4F2 rs2108622 genetic variant and its effects on the lipid profile and complications of type II diabetes among a sample of patients in Jordan: A pilot study // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023. Vol. 165. P. 106715. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106715
27. Nakamura K., Obayashi K., Araki T., et al. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects // *J Clin Pharm Ther.* 2012. Vol. 37, N. 4. P. 481–485. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01317.x
28. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 84, N. 3. P. 326–331. doi: 10.1038/clpt.2008.10
29. Asiimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Pharmacol Ther.* 2020. Vol. 107, N. 6. P. 1420–1433. doi: 10.1002/cpt.1755
30. Wang Z.Q., Zhang R., Zhang P.P., et al. Pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm decreases time to stable anticoagulation and the risk of major hemorrhage: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015. Vol. 65, N. 4. P. 364–370. doi: 10.1097/FJC.000000000000204
31. Dobrzanski S., Duncan S.E., Harkiss A., Wardlaw A. Age and weight as determinants of warfarin requirements // *J Clin Hosp Pharm.* 1983. Vol. 8, N. 1. P. 75–77. doi: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb00899.x
32. Redwood M., Taylor C., Bain B.J., Matthews J.H. The association of age with dosage requirement for warfarin // *Age Ageing.* 1991. Vol. 20, N. 3. P. 217–220. doi: 10.1093/ageing/20.3.217
33. Gurwitz J.H., Avorn J., Ross-Degnan D., et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy // *Ann Intern Med.* 1992. Vol. 116, N. 11. P. 901–904. doi: 10.7326/0003-4819-116-11-901
34. Shendre A., Parmar G.M., Dillon C., et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage // *Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 38, N. 6. P. 588–596. doi: 10.1002/phar.2089
35. Mueller J.A., Patel T., Halawa A., et al. Warfarin dosing and body mass index // *Ann Pharmacother.* 2014. Vol. 48, N. 5. P. 584–588. doi: 10.1177/1060028013517541
36. Tellor K.B., Nguyen S.N., Bultas A.C., et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018. Vol. 12, N. 8. P. 207–216. doi: 10.1177/1753944718781295
37. Absher R.K., Moore M.E., Parker M.H. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements // *Ann Pharmacother.* 2002. Vol. 36, N. 10. P. 1512–1517. doi: 10.1345/aph.1C025
38. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141(2 Suppl). P. e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
39. Salem M., Eljilany I., El-Bardissy A., Elewa H. Genetic Polymorphism Effect on Warfarin-Rifampin Interaction: A Case Report and Review of Literature // *Pharmgenomics Pers Med.* 2021. Vol. 14. P. 149–156. doi: 10.2147/PGPM.S288918
40. Wang M., Zeraatkar D., Obeda M., et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 11. P. 4051–4100. doi: 10.1111/bcp.14833
41. Wong W., Wilson Norton J., Wittkowsky A.K. Influence of warfarin regimen type on clinical and monitoring outcomes in stable patients in an anticoagulation management services // *Pharmacotherapy.* 1999. Vol. 19, N. 12. P. 1385–1391. doi: 10.1592/phco.19.18.1385.30894
42. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update // *Clin Pharmacol Ther.* 2017. Vol. 102, N. 3. P. 397–404. doi: 10.1002/cpt.668
43. Zhang J.E., Jorgensen A.L., Alfirevic A., et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy // *Pharmacogenet Genomics.* 2009. Vol. 19, N. 10. P. 781–789. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283311347
44. Danese E., Raimondi S., Montagnana M., et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in influencing coumarin dose: A single-patient data meta-analysis in more than 15,000 individuals // *Clin Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 105, N. 6. P. 1477–1491. doi: 10.1002/cpt.1323
45. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N., et al.; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360, N. 8. P. 753–764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329

## REFERENCES

1. Martsevich SYu, Lukina YV. Warfarin and its importance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effectiveness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699–705. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
2. Sychev DA, Kukes VG. Domestic experience in the use of pharmacogenetic testing to personalize the dosage of warfarin: a real opportunity for a Russian doctor. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):111–115. EDN: RRWGCZ
3. Sychev DA, Ivashchenko DV, Rusin IV. Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: The first meta-analysis of Russian prospective studies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):64–71. EDN: SVPGNB
4. Biss TT, Avery PJ, Brandão LR, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. *Blood*. 2012;119(3):868–873. doi: 10.1182/blood-2011-08-372722
5. Kim SY, Kang JY, Hartman JH, et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins. *Drug Metab Lett*. 2012;6(3):157–164. doi: 10.2174/1872312811206030002
6. Almas T, Muhammad F, Siddiqui L, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison with warfarin across different BMI ranges: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103610. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103610
7. Tideman PA, Tirimacco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr*. 2015;38(2):44–48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
8. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–665. doi: 10.1038/s41569-021-00549-w
9. Adcock DM, Koftan C, Crisan D, Kiechle FL. Effect of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 gene on warfarin anticoagulation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(12):1360–1363. doi: 10.5858/2004-128-1360-EOPITC
10. Jia L, Wang Z, Men J, et al. Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 are associated with warfarin sensitivity in Chinese population. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:421–425. doi: 10.2147/TCRM.S130198
11. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med*. 2017;8(1):1. doi: 10.3390/jpm8010001
12. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):970–979. doi: 10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00004
13. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1079–1094. doi: 10.4065/mcp.2009.0278
14. Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(6):722–728. doi: 10.1038/clpt.2008.166
15. Asiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, et al. Warfarin dosing algorithms: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):1717–1729. doi: 10.1111/bcp.14608
16. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood*. 2010;115(18):3827–3834. doi: 10.1182/blood-2009-12-255992
17. Sridharan K, Al Banna R, Malalla Z, et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study. *Pharmacol Rep*. 2021;73(5):1405–1417. doi: 10.1007/s43440-021-00256-w
18. Sambialova AY, Bairova TA, Belyaeva EV, et al. Polymorphism of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes in the Buryat population. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(12):1427–34. doi: 10.31857/S0016675820120127
19. Akdeniz CS, Cevik M, Canbolat IP, et al. The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dose in Turkish cardiac patients. *Future Cardiol*. 2020;16(6):645–654. doi: 10.2217/fca-2020-0027
20. Farzamikia N, Sakhinia E, Afrasiabirad A. pharmacogenetics-based warfarin dosing in patients with cardiac valve replacement: The effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms. *Lab Med*. 2017;49(1):25–34. doi: 10.1093/labmed/lmx072
21. Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin Med Res*. 2007;5(1):8–16. doi: 10.3121/cm.2007.724
22. Shalia KK, Doshi SM, Parikh S, et al. Prevalence of VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms in Indian population and its effect on warfarin response. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:34–38.
23. Li X, Li D, Wu JC, et al. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(3):219–229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3
24. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 2008;111(8):4106–4112. doi: 10.1182/blood-2007-11-122010
25. Al-Eitan LN, Almasri AY, Alnaamneh AH, et al. Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):826–834. doi: 10.7150/ijms.51546
26. Jarrar Y, Alkhalili M, Alhawari H, et al. The frequency of cytochrome 4F2 rs2108622 genetic variant and its effects on the lipid profile and complications of type II diabetes among a sample of patients in Jordan: A pilot study. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2023;165:106715. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106715
27. Nakamura K, Obayashi K, Araki T, et al. CYP4F2 gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(4):481–485. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01317.x
28. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):326–331. doi: 10.1038/clpt.2008.10
29. Asiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(6):1420–1433. doi: 10.1002/cpt.1755
30. Wang ZQ, Zhang R, Zhang PP, et al. Pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm decreases time to stable anticoagulation and the risk of major hemorrhage: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(4):364–370. doi: 10.1097/FJC.0000000000000204
31. Dobrzanski S, Duncan SE, Harkiss A, Wardlaw A. Age and weight as determinants of warfarin requirements. *J Clin Hosp Pharm*. 1983;8(1):75–77. doi: 10.1111/j.1365-2710.1983.tb00899.x

32. Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing*. 1991;20(3):217–220. doi: 10.1093/ageing/20.3.217
33. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1992;116(11):901–904. doi: 10.7326/0003-4819-116-11-901
34. Shendre A, Parmar GM, Dillon C, et al. Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):588–596. doi: 10.1002/phar.2089
35. Mueller JA, Patel T, Halawa A, et al. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):584–588. doi: 10.1177/1060028013517541
36. Tellor KB, Nguyen SN, Bultas AC, et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(8):207–216. doi: 10.1177/1753944718781295
37. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1512–1517. doi: 10.1345/aph.1C025
38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
39. Salem M, Eljilany I, El-Bardissy A, Elewa H. Genetic Polymorphism Effect on Warfarin-Rifampin Interaction: A Case Report and Review of Literature. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:149–156. doi: 10.2147/PGPM.S288918
40. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(11):4051–4100. doi: 10.1111/bcp.14833
41. Wong W, Wilson Norton J, Wittkowsky AK. Influence of warfarin regimen type on clinical and monitoring outcomes in stable patients in an anticoagulation management services. *Pharmacotherapy*. 1999;19(12):1385–1391. doi: 10.1592/phco.19.18.1385.30894
42. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397–404. doi: 10.1002/cpt.668
43. Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(10):781–789. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283311347
44. Danese E, Raimondi S, Montagnana M, et al. Effect of CYP4F2, VKORC1, and CYP2C9 in influencing coumarin dose: A single-patient data meta-analysis in more than 15,000 individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1477–1491. doi: 10.1002/cpt.1323
45. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al.; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753–764. doi: 10.1056/NEJMoa0809329

## ОБ АВТОРАХ

\* **Измозерова Надежда Владимировна**, д-р мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;  
ORCID: 0000-0001-7826-9657;  
eLibrary SPIN: 4738-3269;  
e-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

**Шамбатов Мураз Акбар оглы**, ассистент;

ORCID: 0000-0001-7312-415X;  
eLibrary SPIN: 6693-5347;  
e-mail: shambatovma@gmail.com

**Попов Артём Анатольевич**, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6216-2468;  
eLibrary SPIN: 5083-9389;  
e-mail: art\_popov@mail.ru

**Жук Дарья Евгеньевна**, студент;

ORCID: 0009-0000-0046-433X;  
eLibrary SPIN: 3371-2489;  
e-mail: zhukdaria-2002@mail.ru

**Солодченко Виктория Александровна**, студент;

ORCID: 0009-0008-2464-2071;  
eLibrary SPIN: 7711-2598;  
e-mail: vika.solodch@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Nadezhda I. Izmozherova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), assistant professor;

address: 3 Repina str., 620028 Yekaterinburg, Russia;  
ORCID: 0000-0001-7826-9657;  
eLibrary SPIN: 4738-3269;  
e-mail: nadezhda\_izm@mail.ru

**Muraz A. Shambatov**, MD, assistant;

ORCID: 0000-0001-7312-415X;  
eLibrary SPIN: 6693-5347;  
e-mail: shambatovma@gmail.com

**Artem A. Popov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), assistant professor;

ORCID: 0000-0001-6216-2468;  
eLibrary SPIN: 5083-9389;  
e-mail: art\_popov@mail.ru

**Daria E. Zhuk**, student;

ORCID: 0009-0000-0046-433X;  
eLibrary SPIN: 3371-2489;  
e-mail: zhukdaria-2002@mail.ru

**Viktoria A. Solodchenko**, student;

ORCID: 0009-0008-2464-2071;  
eLibrary SPIN: 7711-2598;  
e-mail: vika.solodch@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

# Перспективы использования miRNA-378 в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы

А.М. Алиева<sup>1</sup>, Н.Х. Хаджиева<sup>2</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, А.М. Рахаев<sup>3</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Клиника генетики ДНК «МедЭстет», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время ведётся активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Особый интерес исследователей привлекают микроРибонуклеиновые кислоты (miRNAs). MiRNAs относятся к классу эндогенных малых некодирующих RNA. MiRNAs регулируют транскрипцию важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста и тканевого ремоделирования при ССЗ. В настоящее время miRNA-378 анализируется в роли биологического маркера ССЗ. В представленной статье описана регуляторная роль miRNA-378 и приведены весомые доказательства целесообразности использования её в качестве биомаркера. Требуется дальнейшие доклинические и клинические исследования для выявления потенциальных преимуществ использования miRNA-378 в качестве биологического маркера при ССЗ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркеры; микроРибонуклеиновая кислота-378.

## Для цитирования:

Алиева А.М., Хаджиева Н.Х., Байкова И.Е., Рахаев А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Перспективы использования miRNA-378 в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 221–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

# Prospects of using miRNA-378 as a biomarker for cardiovascular diseases: A literature review

Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Nyurzhanna Kh. Khadzhieva<sup>2</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Alik M. Rakhaev<sup>3</sup>,  
Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Clinic of DNA Genetics "MedEstet", Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

## ABSTRACT

Currently, there is an active search for new biomarkers and therapeutic targets to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD). Microribonucleic acids (miRNAs) are of particular interest to investigators. MiRNAs are endogenous small noncoding RNAs that regulate the transcription of factors that play a role in the proliferation, differentiation, cell growth, and tissue remodeling processes in CVD. MiRNA-378 is currently being analyzed as a biomarker for CVD. Thus, in this review, we aimed to describe the regulatory role of miRNA-378 and provide strong evidence for its feasibility as a biomarker. Further preclinical and clinical studies are required to identify the potential benefits of miRNA-378 as a biomarker in CVD.

**Keywords:** cardiovascular diseases; biomarkers; micro ribonucleic acid-378.

## To cite this article:

Alieva AM, Khadzhieva NK, Baykova IE, Rakhaev AM, Kotikova IA, Nikitin IG. Prospects of using miRNA-378 as a biomarker for cardiovascular diseases: A literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):221–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

Received: 19.05.2024

Accepted: 14.08.2024

Published online: 30.08.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят и регуляторную роль микроРНК (miRNAs) [1]. MiRNAs являются эндогенными, некодирующими одноцепочечными малыми RNAs, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и биологические процессы, такие как пролиферация и дифференцировка клеток, воспаление, фиброз, апоптоз и другие [2]. Было показано, что отдельные miRNAs влияют на экспрессию ряда генов, и, наоборот, экспрессия отдельных генов может регулироваться несколькими miRNAs [2]. Доказано, что miRNAs являются важными участниками сложных биопроцессов, ассоциированных со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [3–5]. Значимые изменения уровня экспрессии miRNAs при различных патологиях позволили рассматривать их в качестве перспективных биологических маркеров. Им свойственны три важных критерия так называемого идеального биомаркера:

- достаточно высокая стабильность в биологических жидкостях;
- устойчивость к влияниям извне, что позволяет эффективно выделять циркулирующие miRNAs из биологических жидкостей;
- сопоставимость профилей miRNAs в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных групп [6].

Основной недостаток miRNAs — высокая вариабельность уровня экспрессии, зависящая от разнообразных факторов [6]. MiRNAs в крови присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для их обнаружения при количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени [6]. В настоящее время микроРНК-378 (miRNA-378) изучается в роли биологического маркера кардиоваскулярной патологии. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований показали серьёзную роль miRNA-378 при ССЗ [7].

**Цель работы** — проанализировать исследования, посвящённые изучению miRNA-378 при сердечно-сосудистой патологии.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций, проведён анализ литературных источников, включивший все релевантные публикации в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary, Google Scholar, Science Direct. Дата последнего поискового запроса — 17.05.2024 г. Глубина поиска составила 15 лет. Для всех найденных публикаций были изучены библиография и списки цитирования с целью выявления

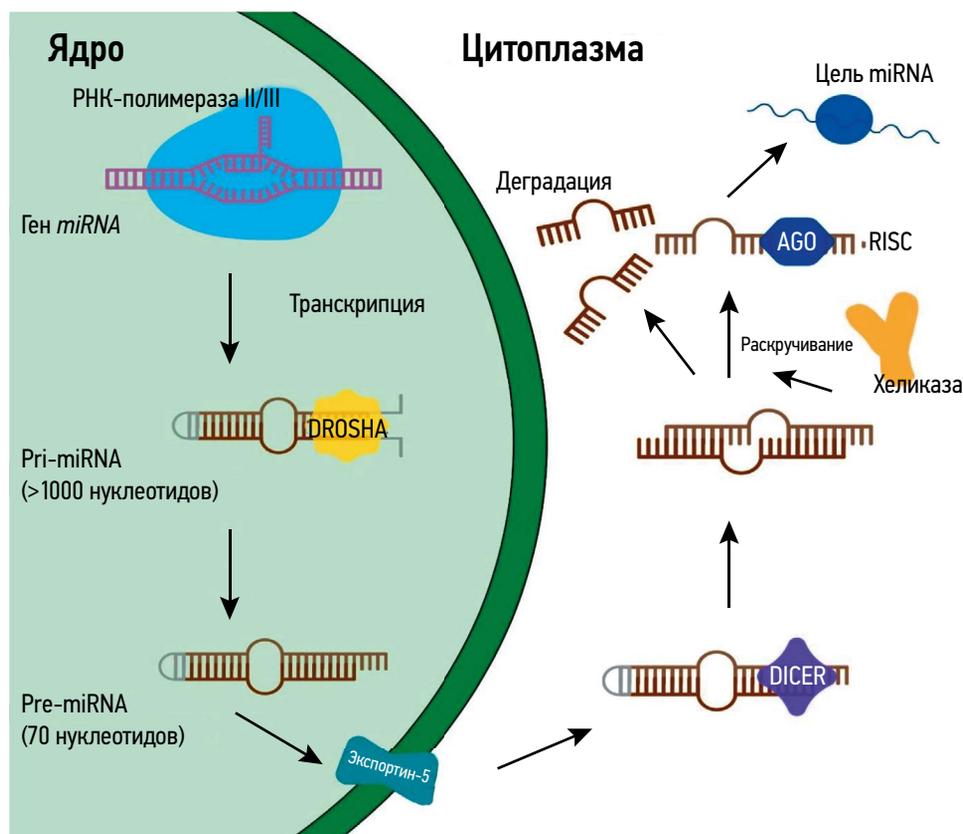
дополнительных, не обнаруженных ранее, статей. Проведено изучение публикаций по следующим ключевым словам: «сердечно-сосудистые заболевания», «биологические маркеры», «микроРНК-378», «cardiovascular diseases», «biological markers», «microRNA-378». Всего было проанализировано 107 работ, из которых было отобрано 42 источника (наиболее актуальные экспериментальные клинические исследования и обзоры литературы). Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Биологические аспекты miRNA-378

MiRNAs регулируют транскрипцию порядка 60% генов, в том числе важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста и тканевого ремоделирования при сердечно-сосудистой патологии [8, 9]. MiRNAs состоят из 19–25 нуклеотидов, имеют длину от 21 до 23 пар оснований [9]. В настоящее время открыто более 2000 видов miRNAs [9]. MiRNAs связываются с 3'-нетранслированными областями (UTR) матричных РНК (mRNA), чтобы ингибировать их трансляцию или индуцировать их деградацию, тем самым подавляя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [8, 9]. Синтез и процессинг созревания miRNAs требуют координации нескольких ферментов и белков [8, 9]. Изначально RNA-полимераза синтезирует первичные miRNAs (pri-miRNA) [9]. Стволовая петля на pri-miRNAs «вырезается» из исходного транскрипта двухцепочечной рибонуклеазой III (ген *DROSHA*) в ядре, в результате чего образуется пре-miRNA (pre-miRNA), которая является двухцепочечной [8, 10]. Далее pre-miRNA транспортируется экспортом-5 в цитоплазму и расщепляется эндонуклеазой DICER (фермент из семейства рибонуклеазы III) [10]. Под действием хеликазы образуются две одиночные нити, одна из которых образует RNA-индуцированный комплекс выключения гена (RISC) вместе с белком Argonaute (*AGO*; белки, являющиеся каталитическими компонентами RISC), а другая разрушается (рис. 1) [10].

Существует несколько вариантов miRNAs-378 (378a/b/c/d/e/f/g/h/i/j), все они кодируются разными генами, но обладают общими регуляторными мишенями, поскольку имеют одну и ту же последовательность. Pre-miRNA даёт начало ведущей (miRNA-378a-3p) и «пассажирской» цепи (miRNA-378a-5p) [7, 9]. У человека miRNA-378a является наиболее экспрессируемой [7, 9]. Последовательность зрелых цепей miRNA-378a отличается высокой консервативностью между видами, при этом цепь miRNA-378a-5p идентична как у человека, так и у мышей, а цепь miRNA-378a-3p отличается только одним нуклеотидом [7, 9].



**Рис. 1.** Синтез и процессинг miRNA. Рисунок адаптирован и переведён на русский язык из статьи Kuang Z., Wu J., Tan Y., et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, № 3. P. 568. doi: 10.3390/biom13030568. Эта статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Примечание.* miRNA — микрорибонуклеиновая кислота, pri-miRNA — первичная miRNA, pre-miRNA — предшественник miRNA, DICER — фермент рибонуклеаза из семейства РНКазы III, DROSHA — двухцепочечная рибонуклеаза III, RISC — RNA-индуцированный комплекс выключения гена, AGO — белок Argonaute.

**Fig. 1.** Synthesis and processing of miRNA (Kuang Z, Wu J, Tan Y, et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Biomolecules*. 2023;13(3):568. doi: 10.3390/biom13030568. This article can be used under the Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

*Note.* miRNA — microribonucleic acid, pri-miRNA — primary miRNA, pre-miRNA — miRNA precursor, DICER — ribonuclease enzyme from the RNase III family, DROSHA — double-stranded ribonuclease III, RISC — RNA-induced gene shutdown complex, AGO — Argonaute protein.

## miRNA-378 и сердечно-сосудистые заболевания: данные экспериментальных исследований

Как известно, miRNAs являются важными регуляторами аутофагии [3, 7, 9]. Данные Y. Li и соавт. (2018) показали, что реагирующая на метаболический стресс miRNA-378 способствует аутофагии и ингибирует апоптоз клеточно-автономным образом [11]. miRNA-378 способствует инициации аутофагии через мишень рапамицина (mTOR), киназу ULK1, поддерживает аутофагию через фактор транскрипции Forkhead box class O и фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу 1 (PDK1) [11]. miRNA-378 подавляет инициацию собственного апоптоза, непосредственно воздействуя на каспазу 9 (CASP9) [11].

В условиях гипоксии miRNAs претерпевают определённые изменения, miRNA-378 считается потенциальным биомаркером гипоксии [12]. J. Zhang и соавт. (2017) установили, что экзосомы в условиях ранней гипоксии подавляют

апоптоз за счёт гиперэкспрессии miRNA-378-3p [13]. Y. Xing и соавт. (2014) подтвердили, что гиперэкспрессия miRNA-378a-5p в мезенхимальных стволовых клетках в условиях гипоксии ингибирует их апоптоз и способствует экспрессии генов, связанных с ангиогенезом [14].

Как известно, miRNAs являются важными участниками ангиогенеза [3, 7, 9]. Согласно данным H. Zhang и соавт. (2018), miRNA-378 оказывает положительное влияние на ангиогенез в эндотелиальных клетках [15]. C. Templin и соавт. (2017) продемонстрировали, что miRNA-378 является важным регулятором проангиогенной способности клеток-предшественников CD34+ и её стимулирующего действия на эндотелиальные клетки [16].

Доказано, что экспрессия коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа (*PGC-1α*), значительно снижается в атеросклеротических сосудах [17]. *PGC-1α* регулирует miRNA-378a посредством связывания с ядерным респираторным

фактором 1 (NRF1) в гладкомышечных клетках сосудов (СГМК). Снижение экспрессии PGC-1 $\alpha$  может быть причиной подавления miRNA-378a в СГМК при атеросклерозе [17]. Кроме того, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и толл-подобный рецептор 8 (TLR8), которые, как известно, aberrантно активируются в атерогенных сосудах, были идентифицированы как прямые мишени miRNA-378a [17]. Повышение регуляции miRNA-378a *in vitro* заметно ингибировало индуцированную свободными жирными кислотами пролиферацию, миграцию и воспаление СГМК посредством влияния на IGF1 и TLR8 [17]. Таким образом, эти результаты подчёркивают защитную роль регуляторной оси PGC-1 $\alpha$ /NRF1/miRNA-378a при атеросклерозе и предполагают, что miRNA-378a является потенциальной терапевтической мишенью для лечения данной патологии [17].

Сигнальный регуляторный белок альфа (SIRP $\alpha$ ) является важной сигнальной молекулой, которая модулирует воспалительные реакции в макрофагах [18]. Исследование W. Chen и соавт. (2019) было направлено на выявление miRNAs, которые регулируют транскрипцию SIRP $\alpha$ , и изучение их роли в модуляции фагоцитоза, дифференцировки и оттоке холестерина в макрофагах. Авторы показали, что miRNA-378a регулирует SIRP $\alpha$ -опосредованный фагоцитоз и поляризацию макрофагов прямым или непрямым путём. Это исследование может открыть новый путь для стимулирования обратного транспорта холестерина макрофагами и предотвращения прогрессирования атеросклероза [18].

Исследование W. Yuan и соавт. (2022) было посвящено роли miRNA-378a-3p при пироптозе кардиомиоцитов. Авторы установили, что miRNA-378a-3p блокирует активацию путей NLRP3 (криопирин)/CASP9/GSDMD (гасдермин D), что приводит к ослаблению пироптоза [19].

Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда (ИПП) является актуальной проблемой в сердечно-сосудистой хирургии, так как восстановление кровотока в ишемизированной области миокарда может приводить к повреждению кардиомиоцитов за счёт неблагоприятных метаболических изменений [20, 21]. Работа R. Zhou и соавт. (2021) была направлена на изучение терапевтических аспектов средства для ингаляционного наркоза изофлурана (ISO) при ИПП. В условиях ИПП наблюдалось снижение уровня miRNA-378 и повышение уровня митоген-активируемой белковой киназы 1 (MAPK1). ISO повышал уровень miRNA-378 до уровня MAPK1. ISO улучшал гемодинамические показатели, уменьшал повреждение миокарда, снижал скорость апоптоза и выраженность воспалительной инфильтрации. Усиление экспрессии miRNA-378 дополнительно повышало защитное действие ISO [20]. Согласно данным T. Yan и соавт. (2022), при ИПП miRNA-378a-3p может участвовать в защитном эффекте салидрозиды (экстракт корня родиолы розовой) при апоптозе миокарда через сигнальный путь IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1)/PI3K

(фосфатидилинозитол-3-киназа)/АКТ (протеинкиназа В альфа) [21].

J. Ganesan и соавт. (2013) установили 4 ключевых компонента пути MAPK в качестве мишеней для miRNA-378: MAPK1, IGF1R, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (HER2), и супрессор киназы Ras 1 (KSR1). RNA-интерференция с этими мишенями предотвращала прогипертрофический эффект анти-miRNA-378, что указывает на их функциональное родство с miRNA-378. Поскольку уровень miRNA-378 при заболеваниях сердца значительно снижается, исследователи стремились компенсировать её потерю за счёт опосредованной аденоассоциированными вирусами экспрессии miRNA-378, нацеленной на кардиомиоциты, в модели сердечной гипертрофии *in vivo* (перегрузка давлением вследствие сужения грудной аорты). Восстановление уровней miRNA-378 значительно уменьшало гипертрофию сердца и улучшало его функцию. Эти данные идентифицируют miRNA-378 как регулятор гипертрофии кардиомиоцитов, который проявляет свою активность путём подавления сигнального пути MAPK на нескольких различных уровнях. Восстановление связанной с заболеванием потери miRNA-378 с помощью аденоассоциированного вируса-miRNA-378, нацеленного на кардиомиоциты, может оказаться эффективной терапевтической стратегией при заболеваниях миокарда [22]. Y. Chen и соавт. (2022) установили, что четыре miRNAs (miRNA-20a-5p, miRNA-27b-3p, miRNA-342-3p и miRNA-378a-3p) могут играть ключевую роль в гипертрофии миокарда [23].

MiRNA-378 может подавлять экспрессию коллагена и матричной металлопротеиназы 9 (MMP9) путём ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK) и белков SMAD2/3, тем самым уменьшая фиброз миокарда [7]. MiRNA-378 ингибирует выработку коллагена за счёт подавления белка 2, связанного с рецептором фактора роста (GRB2) [24]. Также выявлено, что при фибрилляции предсердий miRNA-378 подавляет пролиферацию предсердных фибробластов, индуцированную ангиотензином II (Ang II) [25].

Ряд исследований был посвящён изучению miRNA-378 при гипергликемии. Согласно данным U. Florczyk-Soluch и соавт. (2023), при сахарном диабете (СД) прогипертрофический путь IGF-1R/киназы ERK1/2 и экспрессия гипертрофических маркеров активировались при дефиците miRNA-378a [26].

Целью работы X. Li (2021) было изучение роли и регуляторных механизмов длинной некодирующей РНК MALAT1, miRNA-378a-3p и фосфодиэстеразы 6G (PDE6G) в микрососудистых эндотелиальных клетках сетчатки при гипергликемии. Гипергликемия усиливала экспрессию MALAT1, PDE6G и ингибировала экспрессию miRNA-378a-3p. При гипергликемии сверхэкспрессия MALAT1 способствовала пролиферации микрососудистых эндотелиальных клеток сетчатки и ингибировала апоптоз. MALAT1 конкурентно адсорбировал miRNA-378a-3p, нацеленную на PDE6G. Авторы установили, что сигнальная ось

MALAT1/miRNA-378a-3p/PDE6G уменьшает апоптоз RMEC, обусловленный гипергликемией [27].

Метформин — наиболее часто используемый препарат бигуанидов для лечения СД 2-го типа. Известно, что метформин модулирует miRNAs, связанные с метаболическими заболеваниями [28, 29]. В своём исследовании I. Machado и соавт. (2021) обнаружили, что метформин увеличивает экспрессию miRNA-378a-3p ( $p < 0,002$ ) в миобластах C2C12, ранее подвергавшихся гипергликемии. Митофагия, процесс селективного разрушения митохондрий путём аутофагии, индуцировалась miRNA-378a-3p ( $p < 0,04$ ). MiRNA-378a-3p стимулировала митофагию посредством процесса, независимого от сестрина-2 (*SESN2*), белка, ответственного за стресс и положительно модулирующего митофагию. Эти результаты дают новое представление об альтернативном механизме действия метформина с участием miRNA-378a-3, который может быть использован в будущем для разработки улучшенных терапевтических стратегий при метаболических заболеваниях [30].

Доксорубин (DOX) — эффективный противораковый препарат, однако ему свойственна доказанная кардиотоксичность [31, 32]. Поэтому понимание механизмов кардиотоксичности, вызванной DOX, имеет важное значение. Y. Wang и соавт. (2018) обнаружили, что уровень miRNA-378 снижался в сердцах крыс, получавших DOX. Увеличение экспрессии miRNA-378 приводило к снижению уровня лактатдегидрогеназы (LDH) при обработке DOX *in vitro*. Кроме того, циклофилин А (PPIA), регулятор апоптоза, также является прямым геном-мишенью miRNA-378. Таким образом, сверхэкспрессия miRNA-378 ингибирует гиперактивацию передачи стрессовых сигналов, индуцированную DOX. Кроме того, было обнаружено, что сверхэкспрессия miRNA-378 защищает кардиомиоциты от DOX-индуцированного энергетического дисбаланса и апоптоза митохондрий [33]. Также установлено, что при лечении DOX miRNA-378 уменьшает апоптоз посредством регуляции экспрессии кальций-связывающего белка калуменина (*CALU*) [34]. Эти результаты могут привести к разработке терапевтического подхода, который позволит уменьшить негативное влияние DOX на сердце.

### **MiRNA-378 и сердечно-сосудистые заболевания: данные клинических исследований**

В настоящее время проведено небольшое количество клинических исследований, посвящённых изучению роли miRNA-378 при ССЗ. Результаты этих исследований являются впечатляющими и обнадеживающими. H. Zhang и соавт. (2018) оценивали экспрессию в крови 14 проангиогенных miRNAs у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у здоровых лиц. В стадию исследования были включены 20 пациентов с ИБС; на этапе валидации были набраны 102 пациента с ИБС

и 92 здоровых человека соответствующего возраста и пола с теми же критериями включения, что и у пациентов на стадии исследования. На этапе исследования экспрессия miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-19a, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 у пациентов с ИБС была снижена по сравнению со здоровыми лицами. На этапе валидации уровни miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 значимо снижались у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми. Уровни miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 были независимыми факторами прогнозирования ИБС. Комбинация miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 имела хорошую диагностическую ценность для ИБС (площадь под кривой (AUC) 0,756). Кроме того, уровни miRNA-126, miRNA-210 и miRNA-378 отрицательно коррелировали с показателями шкалы Gensini. Таким образом, циркулирующие miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 могут стать новыми перспективными биомаркерами при ИБС [35]. Аналогичные данные получены и в исследовании H. Li и соавт. (2019), посвящённом анализу уровней miRNA-378 в крови у 215 пациентов с ИБС и у 52 здоровых лиц [36].

Целью исследования J. Shen и соавт. (2021) было изучение связи 14 проангиогенных miRNAs в крови с возникновением серьёзных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий (MACE) у 196 пациентов с ИБС, перенёсших аортокоронарное шунтирование (АКШ). Частота возникновения MACE через 1, 2 и 3 года составила 7,1, 11,2 и 14,3% соответственно, а суммарное время возникновения MACE составило 32,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 31,5–33,9) месяца. Высокие уровни экспрессии miRNA-let-7f, miRNA-19a, miRNA-126, miRNA-130a и miRNA-378 были связаны с более низкой частотой MACE. Таким образом, измерение циркулирующих проангиогенных miRNAs, особенно miRNA-let-7f, miRNA-19a, miRNA-126, miRNA-130a и miRNA-378, помогает прогнозировать риск MACE у пациентов с ИБС, перенёсших АКШ [37].

В исследование R. Dai и соавт. (2020) последовательно были включены 286 пациентов с ИБС, перенёсших чрескожные коронарные вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием. У всех пациентов перед операцией в крови определяли 14 проангиогенных miRNAs. MiRNA-19a, miRNA-126, miRNA-210 и miRNA-378 продемонстрировали ценность для прогнозирования риска рестеноза с площадью под кривой (AUC) 0,776 (95% ДИ 0,722–0,831) [38].

В своём исследовании Z. Chen и соавт. (2014) определяли уровни miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378 в крови у пациентов с аортальным стенозом (АС) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (112 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АС и 40 здоровых лиц контрольной группы). По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с АС наблюдались значительно более низкие уровни циркулирующих miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378.

Пациенты с АС и ГЛЖ имели значительно более низкие уровни miRNA-378, но не miRNA-1 и miRNA-133 по сравнению с пациентами без ГЛЖ. MiRNA-378 показала сильную корреляцию с индексом массы миокарда ЛЖ. Более низкий уровень miRNA-378 явился независимым предиктором ГЛЖ у пациентов с АС. Таким образом, уровни циркулирующих miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378 у пациентов с АС были снижены, а miRNA-378 прогнозировала ГЛЖ независимо от градиента давления [39].

Как известно, физические тренировки (ФТ) являются необходимой частью программы лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [40]. Установлена динамическая регуляция циркулирующих miRNAs во время ФТ у здоровых людей и спортсменов, однако реакция циркулирующих miRNAs на ФТ у пациентов с ХСН не изучена [41]. В исследование Т. Хи и соавт. (2016) вошли 28 пациентов с ХСН. Образцы крови у этих пациентов были собраны до и сразу после ФТ. Концентрация miRNA-21, miRNA-378 и miRNA-940 в крови значительно повышалась сразу после ФТ, тогда как уровни остальных анализируемых miRNAs не изменились. Не было выявлено устойчивой корреляции между изменениями miRNAs и переносимостью физической нагрузки [42].

Таким образом, результаты приведённых исследований свидетельствуют в пользу того, что miRNA-378 может выступать в роли диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение miRNAs в медицине в качестве диагностических и прогностических биологических маркеров находится на стадии активного изучения, однако ещё достаточно далеко от практической реализации. Пока не разработаны диагностические панели, основанные на оценке уровней miRNAs, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем существующие биомаркеры. Использование miRNAs в роли терапевтической цели также не реализовано. В настоящее время ведутся исследования, связанные с применением антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков и ингибиторов различных miRNAs как лекарственных препаратов. Экспериментальные и клинические исследования показали

важное значение miRNA-378 при ССЗ. В данном обзоре систематически изложена регуляторная роль miRNA-378 в сердечно-сосудистой патологии и представлены доказательства целесообразности её использования в качестве биологического маркера. Требуются дальнейшие доклинические и клинические исследования для выявления потенциальных преимуществ применения miRNA-378 в роли диагностического и прогностического лабораторного инструмента и возможной терапевтической мишени при ССЗ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.М. Алиева — разработка концепции работы, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова — редактирование текста; Н.Х. Хаджиева, А.М. Рахаев, И.А. Котикова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — редактирование текста рукописи, научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contributions.** A.M. Alieva — development of the concept of the work, search for literary sources, writing the article, final editing of the manuscript; I.E. Baykova — text editing; N.Kh. Khadzhieva, A.M. Rakhaev, I.A. Kotikova — search for literary sources; I.G. Nikitin — editing the text of the manuscript, scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // Терапия. 2022. № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
2. Li X., Han Y., Meng Y., et al. Small RNA-big impact: exosomal miRNAs in mitochondrial dysfunction in various diseases // RNA Biol. 2024. Vol. 1, N. 1. P. 1–20. doi: 10.1080/15476286.2023.2293343
3. Searles C.D. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk // Curr Cardiol Rep. 2024. Vol. 26, № 2. P. 51–60. doi: 10.1007/s11886-023-02014-1
4. Yan J., Zhong X., Zhao Y., et al. Role and mechanism of miRNA in cardiac microvascular endothelial cells in cardiovascular diseases // Front Cardiovasc Med. 2024. Vol. 11. P. 1356152. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356152
5. Cao Y., Zheng M., Sewani M.A., et al. The miR-17-92 cluster in cardiac health and disease. Birth Defects Res // Birth Defects Res. 2024. Vol. 116, N. 1. P. e2273. doi: 10.1002/bdr2.2273
6. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., и др. МикроРНК-34a при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в буду-

- щее // Кардиологический вестник. 2023. Т. 18, № 1. С. 14–22. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114
7. Wang H., Shi J., Wang J., et al. MicroRNA-378: An important player in cardiovascular diseases (Review) // *Mol Med Rep*. 2023. Vol. 28, N. 3. P. 172. doi: 10.3892/mmr.2023.13059
8. Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., и др. МикроРНК-122 как новый игрок при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Российский медицинский журнал*. 2022. Т. 28, № 6. С. 451–463. doi: 10.17816/medjrf111180
9. Krist B., Florczyk U., Pietraszek-Gremplewicz K., et al. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology // *Int J Endocrinol*. 2015. Vol. 2015. P. 281756. doi: 10.1155/2015/281756
10. Kuang Z., Wu J., Tan Y., et al. MicroRNA in the diagnosis and treatment of doxorubicin-induced cardiotoxicity // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, N. 3. P. 568. doi: 10.3390/biom13030568
11. Li Y., Jiang J., Liu W., et al. microRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, N. 46. P. E10849–E10858. doi: 10.1073/pnas.1803377115
12. Camps C., Saini H.K., Mole D.R., et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression and association with HIF binding reveals the complexity of microRNA expression regulation under hypoxia // *Mol Cancer*. 2014. Vol. 13. P. 28. doi: 10.1186/1476-4598-13-28
13. Zhang J., Ma J., Long K., et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N. 4. P. 711. doi: 10.3390/ijms18040711
14. Xing Y., Hou J., Guo T., et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions in vitro // *Stem Cell Res Ther*. 2014. Vol. 5, N. 6. P. 130. doi: 10.1186/scrt520
15. Zhang H., Hao J., Sun X., et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018. Vol. 27, N. 3. P. 336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
16. Templin C., Volkmann J., Emmert M.Y., et al. Increased proangiogenic activity of mobilized CD34+ progenitor cells of patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: Role of differential microRNA-378 expression // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. Vol. 37, N. 2. P. 341–349. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308695
17. Chong H., Wei Z., Na M., et al. The PGC-1 $\alpha$ /NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 297. P. 136–145. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.001
18. Chen W., Li X., Wang J., et al. miR-378a modulates macrophage phagocytosis and differentiation through targeting CD47-SIRP $\alpha$  axis in atherosclerosis // *Scand J Immunol*. 2019. Vol. 90, N. 1. P. e12766. doi: 10.1111/sji.12766
19. Yuan W., Liang X., Liu Y., et al. Mechanism of miR-378a-3p enriched in M2 macrophage-derived extracellular vesicles in cardiomyocyte pyroptosis after MI // *Hypertens Res*. 2022. Vol. 45, N. 4. P. 650–664. doi: 10.1038/s41440-022-00851-1
20. Zhou R., Jia Y., Wang Y., et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1 // *Am J Transl Res*. 2021. Vol. 13, N. 4. P. 2350–2364.
21. Yan T., Li X., Nian T., et al. Salidroside inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis by targeting miR-378a-3p via the IGF1R/PI3K/AKT signaling pathway // *Transplant Proc*. 2022. Vol. 54, N. 7. P. 1970–1983. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.017
22. Ganesan J., Ramanujam D., Sassi Y., et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors // *Circulation*. 2013. Vol. 127, N. 21. P. 2097–2106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000882
23. Chen Y.H., Zhong L.F., Hong X., et al. Integrated analysis of circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in cardiac hypertrophy // *Front Genet*. 2022. Vol. 13. P. 781676. doi: 10.3389/fgene.2022.781676
24. Sun F., Zhuang Y., Zhu H., et al. LncRNA PCFL promotes cardiac fibrosis via miR-378/GRB2 pathway following myocardial infarction // *J Mol Cell Cardiol*. 2019. Vol. 133. P. 188–198. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.011
25. Wu L., Gao B., Shen M., et al. LncRNA Lenga sponges miR-378 to promote myocardial fibrosis in atrial fibrillation // *Open Med (Wars)*. 2023. Vol. 18, N. 1. P. 20230831. doi: 10.1515/med-2023-0831
26. Florczyk-Soluch U., Polak K., Sabo R., et al. Compromised diabetic heart function is not affected by miR-378a upregulation upon hyperglycemia // *Pharmacol Rep*. 2023. Vol. 75, N. 6. P. 1556–1570. doi: 10.1007/s43440-023-00535-8
27. Li X. LncRNA MALAT1 promotes diabetic retinopathy by upregulating PDE6G via miR-378a-3p // *Arch Physiol Biochem*. 2021. Vol. 21. P. 1–9. doi: 10.1080/13813455.2021.1985144
28. Froidi G. View on Metformin: Antidiabetic and Pleiotropic Effects, Pharmacokinetics, Side Effects, and Sex-Related Differences // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. Vol. 17, N. 4. P. 478. doi: 10.3390/ph17040478
29. Khokhar M., Roy D., Bajpai N.K., et al. Metformin mediates MicroRNA-21 regulated circulating matrix metalloproteinase-9 in diabetic nephropathy: an in-silico and clinical study // *Arch Physiol Biochem*. 2023. Vol. 129, N. 6. P. 1200–1210. doi: 10.1080/13813455.2021.1922457
30. Machado I.F., Teodoro J.S., Castela A.C., et al. miR-378a-3p participates in metformin's mechanism of action on C2C12 cells under hyperglycemia // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N. 2. P. 541. doi: 10.3390/ijms22020541
31. Chaulin A.M. The essential strategies to mitigate cardiotoxicity caused by doxorubicin // *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13, N. 11. P. 2148. doi: 10.3390/life13112148
32. Mattioli R., Ilari A., Colotti B., et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming // *Mol Aspects Med*. 2023. Vol. 93. P. 101205. doi: 10.1016/j.mam.2023.101205
33. Wang Y., Zhang Q., Wei C., et al. MiR-378 modulates energy imbalance and apoptosis of mitochondria induced by doxorubicin // *Am J Transl Res*. 2018. Vol. 10, N. 11. P. 3600–3609.
34. Wang Y., Cui X., Wang Y., et al. Protective effect of miR378\* on doxorubicin-induced cardiomyocyte injury via calumenin // *J Cell Physiol*. 2018. Vol. 233, N. 10. P. 6344–6351. doi: 10.1002/jcp.26615
35. Zhang H., Hao J., Sun X., et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018. Vol. 27, N. 3. P. 336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
36. Li H., Gao F., Wang X., et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39, N. 5. P. BSR20182016. doi: 10.1042/BSR20182016
37. Shen J., Chang C., Ma J., et al. Potential of circulating proangiogenic microRNAs for predicting major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting // *Cardiology*. 2021. Vol. 146, N. 3. P. 400–408. doi: 10.1159/000509275

38. Dai R., Liu Y., Zhou Y., et al. Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention // *J Clin Lab Anal.* 2020. Vol. 34, N. 1. P. e23013. doi: 10.1002/jcla.23013

39. Chen Z., Li C., Xu Y., et al. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N. 8. P. e105702. doi: 10.1371/journal.pone.0105702

40. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Плисюк А.Г., и др. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической

сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27, № 2. С. 4814. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4814

41. Pala M. Exercise and microRNA // *Georgian Med News.* 2023. N. 345. P. 146–153.

42. Xu T., Zhou Q., Che L., et al. Circulating miR-21, miR-378, and miR-940 increase in response to an acute exhaustive exercise in chronic heart failure patients // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, N. 11. P. 12414–12425. doi: 10.18632/oncotarget.6966

## REFERENCES

1. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Terapija.* 2022;(1):60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
2. Li X, Han Y, Meng Y, et al. Small RNA-big impact: exosomal miRNAs in mitochondrial dysfunction in various diseases. *RNA Biol.* 2024;21(1):1–20. doi: 10.1080/15476286.2023.2293343
3. Searles CD. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2024;26(2):51–60. doi: 10.1007/s11886-023-02014-1
4. Yan J, Zhong X, Zhao Y, et al. Role and mechanism of miRNA in cardiac microvascular endothelial cells in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1356152. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356152
5. Cao Y, Zheng M, Sewani MA, et al. The miR-17-92 cluster in cardiac health and disease. *Birth Defects Res.* 2024;116(1):e2273. doi: 10.1002/bdr2.2273
6. Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, et al. MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(1):14–22. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114
7. Wang H, Shi J, Wang J, et al. MicroRNA-378: An important player in cardiovascular diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2023;28(3):172. doi: 10.3892/mmr.2023.13059
8. Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, et al. miRNA-122 as a new player in cardiovascular disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2022;28(4):451–463. doi: 10.17816/medjrf111180
9. Krist B, Florczyk U, Pietraszek-Gremplewicz K, et al. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:281756. doi: 10.1155/2015/281756
10. Kuang Z, Wu J, Tan Y, et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Biomolecules.* 2023;13(3):568. doi: 10.3390/biom13030568
11. Li Y, Jiang J, Liu W, et al. microRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(46):E10849–E10858. doi: 10.1073/pnas.1803377115
12. Camps C, Saini HK, Mole DR, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression and association with HIF binding reveals the complexity of microRNA expression regulation under hypoxia. *Mol Cancer.* 2014;13:28. doi: 10.1186/1476-4598-13-28
13. Zhang J, Ma J, Long K, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):711. doi: 10.3390/ijms18040711
14. Xing Y, Hou J, Guo T, et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(6):130. doi: 10.1186/srct520
15. Zhang H, Hao J, Sun X, et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
16. Templin C, Volkmann J, Emmert MY, et al. Increased proangiogenic activity of mobilized CD34+ progenitor cells of patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: Role of differential microRNA-378 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):341–349. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308695
17. Chong H, Wei Z, Na M, et al. The PGC-1 $\alpha$ /NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2020;297:136–145. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.001
18. Chen W, Li X, Wang J, et al. miR-378a modulates macrophage phagocytosis and differentiation through targeting CD47-SIRP $\alpha$  axis in atherosclerosis. *Scand J Immunol.* 2019;90(1):e12766. doi: 10.1111/sji.12766
19. Yuan W, Liang X, Liu Y, et al. Mechanism of miR-378a-3p enriched in M2 macrophage-derived extracellular vesicles in cardiomyocyte pyroptosis after MI. *Hypertens Res.* 2022;45(4):650–664. doi: 10.1038/s41440-022-00851-1
20. Zhou R, Jia Y, Wang Y, et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2350–2364.
21. Yan T, Li X, Nian T, et al. Salidroside inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis by targeting miR-378a-3p via the IGF1R/PI3K/AKT signaling pathway. *Transplant Proc.* 2022;54(7):1970–1983. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.017
22. Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors. *Circulation.* 2013;127(21):2097–2106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000882
23. Chen YH, Zhong LF, Hong X, et al. Integrated Analysis of circRNA-miRNA-mRNA ceRNA Network in Cardiac Hypertrophy. *Front Genet.* 2022;13:781676. doi: 10.3389/fgene.2022.781676
24. Sun F, Zhuang Y, Zhu H, et al. LncRNA PCFL promotes cardiac fibrosis via miR-378/GRB2 pathway following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;133:188–198. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.011
25. Wu L, Gao B, Shen M, et al. LncRNA LENGAsponges miR-378 to promote myocardial fibrosis in atrial fibrillation. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230831. doi: 10.1515/med-2023-0831
26. Florczyk-Soluch U, Polak K, Sabo R, et al. Compromised diabetic heart function is not affected by miR-378a upregulation upon hyperglycemia. *Pharmacol Rep.* 2023;75(6):1556–1570. doi: 10.1007/s43440-023-00535-8
27. Li X. LncRNA MALAT1 promotes diabetic retinopathy by upregulating PDE6G via miR-378a-3p. *Arch Physiol Biochem.* 2021;21:1–9. doi: 10.1080/13813455.2021.1985144

28. Frolidi G. View on metformin: Antidiabetic and pleiotropic effects, pharmacokinetics, side effects, and sex-related differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(4):478. doi: 10.3390/ph17040478
29. Khokhar M, Roy D, Bajpai NK, et al. Metformin mediates microRNA-21 regulated circulating matrix metalloproteinase-9 in diabetic nephropathy: an in-silico and clinical study. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(6):1200–1210. doi: 10.1080/13813455.2021.1922457
30. Machado IF, Teodoro JS, Castela AC, et al. miR-378a-3p participates in metformin's mechanism of action on C2C12 cells under hyperglycemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):541. doi: 10.3390/ijms22020541
31. Chaulin AM. The essential strategies to mitigate cardiotoxicity caused by Doxorubicin. *Life (Basel)*. 2023;13(11):2148. doi: 10.3390/life13112148
32. Mattioli R, Ilari A, Colotti B, et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol Aspects Med*. 2023;93:101205. doi: 10.1016/j.mam.2023.101205
33. Wang Y, Zhang Q, Wei C, et al. MiR-378 modulates energy imbalance and apoptosis of mitochondria induced by doxorubicin. *Am J Transl Res*. 2018;10(11):3600–3609.
34. Wang Y, Cui X, Wang Y, et al. Protective effect of miR378\* on doxorubicin-induced cardiomyocyte injury via calumenin. *J Cell Physiol*. 2018;233(10):6344–6351. doi: 10.1002/jcp.26615
35. Zhang H, Hao J, Sun X, et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(3):336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
36. Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182016. doi: 10.1042/BSR20182016
37. Shen J, Chang C, Ma J, et al. Potential of circulating proangiogenic microRNAs for predicting major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2021;146(3):400–408. doi: 10.1159/000509275
38. Dai R, Liu Y, Zhou Y, et al. Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(1):e23013. doi: 10.1002/jcla.23013
39. Chen Z, Li C, Xu Y, et al. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *PLoS One*. 2014;9(8):e105702. doi: 10.1371/journal.pone.0105702
40. Begrambekova YuL, Karanadze NA, Plisyuk AG, et al. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4814. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4814
41. Pala M. Exercise and microrna. *Georgian Med News*. 2023;(345):146–153.
42. Xu T, Zhou Q, Che L, et al. Circulating miR-21, miR-378, and miR-940 increase in response to an acute exhaustive exercise in chronic heart failure patients. *Oncotarget*. 2016;7(11):12414–12425. doi: 10.18632/oncotarget.6966

## ОБ АВТОРАХ

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

**Хаджиева Нуржанна Хусейновна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-5520-281X;  
eLibrary SPIN: 2520-8520;  
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

**Байкова Ирина Евгеньевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-0886-6290;  
eLibrary SPIN: 3054-8884;  
e-mail: 1498553@mail.ru

**Рахаев Алик Магомедович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-9601-1174;  
eLibrary SPIN: 5166-8100;  
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Котикова Ирина Александровна**, ординатор;  
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. (Medicine), assistant professor;  
address: 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5416-8579;  
eLibrary SPIN: 2749-6427;  
e-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Nurzhanna Kh. Khadzhieva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-5520-281X;  
eLibrary SPIN: 2520-8520;  
e-mail: nurzhanna@yandex.ru

**Irina E. Baykova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant professor;  
ORCID: 0000-0003-0886-6290;  
eLibrary SPIN: 3054-8884;  
e-mail: 1498553@mail.ru

**Alik M. Rakhaev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0001-9601-1174;  
eLibrary SPIN: 5166-8100;  
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

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

**Igor G. Nikitin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), 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/CS632927>

# Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы

В.Н. Ларина, Е.С. Щербина

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

## АННОТАЦИЯ

Проблема взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза у мультиморбидного пациента актуальна в свете старения населения. Концепция «inflammaging» (воспалительного старения) позволяет рассматривать продолжительный процесс субклинического воспаления как адаптацию. В зависимости от положительного или отрицательного влияния этого фактора на организм человека результатом может быть здоровое долголетие или старение, сопровождающееся гериатрическими синдромами и возникновением различных патологий, включая развитие ХСН и остеопороза. В данной статье освещена проблема воспалительного старения как системного фактора в контексте развития ХСН и остеопороза: обсуждается функция воспалительных маркеров, а также роль инфламмосомы NLRP3 в иммуновоспалительном пути развития как ХСН, так и остеопороза посредством влияния на формирование провоспалительных цитокинов. Рассматриваются способы влияния на различные звенья патогенеза, что может лежать в основе разработки новых методов терапии.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; остеопороз; воспалительное старение.

## Для цитирования:

Ларина В.Н., Щербина Е.С. Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

# Role of inflammaging in the development of chronic heart failure and osteoporosis: A literature review

Vera N. Larina, Ekaterina S. Shcherbina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## ABSTRACT

The interaction between heart failure (HF) and osteoporosis in a multimorbid patient is a relevant complication in the aging population. The concept of inflammaging (inflammatory aging) allows us to consider the prolonged process of subclinical inflammation as an adaptation. Depending on the positive or negative influence of inflammaging on the human body, it may induce healthy longevity or aging that is accompanied by geriatric syndromes and various pathologies, including HF and osteoporosis. In this review, we aimed to highlight the issue of inflammaging as a systemic factor in the development of HF and osteoporosis. The function of inflammatory markers, the role of the NLRP3 inflammasome in the immunoinflammatory pathway, and NLRP3's role in the development of both HF and osteoporosis via the formation of proinflammatory cytokines have been discussed. The influence on different pathogeneses have been considered to determine the development of new therapies.

**Keywords:** heart failure; osteoporosis; inflammaging.

## To cite this article:

Larina VN, Shcherbina ES. Role of inflammaging in the development of chronic heart failure and osteoporosis: A literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632927>

Received: 28.05.2024

Accepted: 25.08.2024

Published online: 29.08.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Демографическое изменение структуры общества приводит к глобальному старению населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году количество лиц в возрасте 60 лет и старше достигнет 1,4 миллиарда, а к 2050 году это число увеличится до 2,1 миллиарда человек [1]. Здоровое старение определяется не только как отсутствие заболеваний, но и как сохранение на должном уровне функциональных способностей, что повышает качество жизни пожилых людей [2].

Концепция воспалительного старения позволяет рассматривать продолжительный процесс субклинического воспаления как адаптацию, которая в итоге может иметь положительные или отрицательные последствия для организма. Генетические факторы и окружающая среда влияют на эту двойственность. В зависимости от того, какой путь преобладает у человека, результатом может быть здоровое долголетие или старение, сопровождающееся гериатрическими синдромами и возникновением различных патологий [3].

С возрастом растёт заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН), особенно с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и остеопорозом, что связано со снижением качества жизни, преждевременной госпитализацией и летальными исходами. За последние десятилетия отмечены значительные улучшения прогноза для пациентов с сердечной недостаточностью, осуществляемые благодаря глобальным программам профилактики и усовершенствования работы в системе здравоохранения. Тем не менее риск смерти остаётся значительным, достигая 30% в течение года, 75% в течение 5 лет [4]. В связи с этим в обществе возникает необходимость создания подходов к профилактике старения, улучшения качества жизни пожилых людей, сохранения функциональной активности таких пациентов с учётом патологических процессов, происходящих в организме.

**Цель работы** — анализ механизмов воспаления, а именно определение потенциальных мишеней для облегчения или нейтрализации этого патологического процесса, что, в свою очередь, поможет предложить варианты решения проблемы профилактики нездорового старения.

## МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологический подход включал отбор оригинальных отечественных и зарубежных статей и обзоров литературы, опубликованных в электронной базе PubMed (MEDLINE) и библиотеке eLibrary.ru в период с 2014 по 2024 год, а также использование некоторых основополагающих полнотекстовых статей в открытом доступе за период с 2000 по 2014 год с учётом заголовков и следующих ключевых слов и их комбинаций (на русском и английском языке): «сердечная недостаточность», «остеопороз», «воспалительное старение», «heart failure», «osteoporosis», «inflammaging». По результатам поискового запроса было получено 2986 работ, после удаления дубликатов осталось 486 релевантных статей. При дальнейшем анализе были удалены публикации, в которых отсутствовал полный текст. В окончательный анализ несистематического обзора вошло 44 источника литературы, на основании которых можно предложить предварительные заключения и гипотезы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Физиология воспалительного старения

В 2000 году профессор С. Franceschi впервые описал явление, которое получило название «воспалительное старение» или «inflammaging». Оно характеризуется хроническим слабовыраженным воспалением, которое развивается у лиц старшего возраста и связано с нарушениями в их иммунной системе. Это воспаление может возникать без определённой инфекции и способствовать проявлениям других возрастных патологий [3]. Факторами, способствующими формированию воспаления, являются возраст-ассоциированное уменьшение влияния на вирусы адаптивной иммунной системы, вредные продукты, производимые микробиотой кишечника и ротовой полости, накопление адипозной ткани, ведущее к избыточному синтезу интерлейкинов-6, -12 (ИЛ-6, -12) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), а также активация системы коагуляции с возрастом (рис. 1) [5].



Рис. 1. Факторы воспаления, участвующие в старении.

Fig. 1. Inflammatory factors involved in aging.

С возрастом в иммунной системе происходят различные изменения: инволюция тимуса, сокращение интактных Т-клеток, изменения состава и качества пула зрелых лимфоцитов, увеличение содержания в крови различных воспалительных медиаторов, в том числе провоспалительных цитокинов [6, 7]. В этом процессе принимают участие и макрофаги: названные стареющими, они присутствуют в костном мозге и продуцируют многочисленные воспалительные цитокины, которые участвуют в развитии остеопороза и сердечной недостаточности [8, 9].

Другими механизмами, способствующими воспалению, являясь аутофагия и активация инфламмосом. Аутофагия рассматривается как клеточный процесс, устраняющий цитоплазматические отходы и повреждённые компоненты путём формирования аутофагосомы. Потеря эффективных аутофагических процессов с возрастом приводит к агрегации повреждённых белков [10]. Инфламмосома, являющаяся мультибелковым комплексом, обнаруживает такие белки и активизируется, что приводит к разрыву клетки или пироптозу с выделением провоспалительных цитокинов. В настоящее время в контексте сердечно-сосудистой патологии наиболее изучена инфламмосома NLRP3 (NLR family, pyrin domain-containing 3), являющаяся ключевым регулятором иммуновоспалительного пути развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]. В американском исследовании формирования инфламмосомы на мышах, перенёвших острый инфаркт миокарда (ОИМ), было доказано её негативное влияние на ремоделирование желудочков, приводящее к развитию сердечной недостаточности [12]. Такое неблагоприятное влияние обуславливается следующими событиями. В ответ на повреждение при ишемии в ткань устремляются белые кровяные тельца врождённой иммунной системы — макрофаги. Вне повреждения они находятся в стабильном состоянии, но при сердечной недостаточности, ввиду диастолической дисфункции, количество макрофагов увеличивается за счёт системной мобилизации фагоцитов из отдалённых участков при активации кроветворения в костном мозге и селезёнке [9, 13]. Пытаясь «переварить» повреждённые клетки, макрофаги образуют фаголизому, которая при избыточном поглощении веществ способствует разрушению клеточной оболочки. Всё это приводит к активации NLRP3: меняя свою структуру при использовании адаптерного белка ASC (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий домен CARD), образуется инфламмосома — мультибелковый комплекс, необходимый для активации каспазы-1 и высвобождения ИЛ-1 $\beta$ . Каспаза-1 является ключевым модулятором воспалительной реакции в ответ на повреждение ткани и участвует в стимулировании гибели клеток. Экспериментальные исследования на мышах с генетической делецией каспазы-1 идентифицировали ингибирование каспазы-1 как потенциальную мишень для фармакологического вмешательства при ОИМ [12].

В дополнение к активации инфламмосомы с возрастом клеточные компоненты накапливают активные формы кислорода, что приводит к повреждению ДНК, липидов и белков,

также способствуя хроническому системному воспалению [11]. Цитокины, включая ФНО-альфа, ИЛ-1 или ИЛ-6, индуцируют аутофагию, в то время как другие, такие как ИЛ-10 и ИЛ-13, оказывают ингибирующее действие. Длительное воздействие ИЛ-6 и секреция ФНО-альфа могут оказывать пагубное влияние на мышечную силу и массу в процессе саркопении у пожилых людей, что также способствует развитию остеопороза [14, 15]. Таким образом, анализ механизмов воспалительного старения может быть важным для изучения взаимосвязи ХСН и остеопороза и, как следствие, поиска новых способов лечения и улучшения качества жизни коморбидных пациентов.

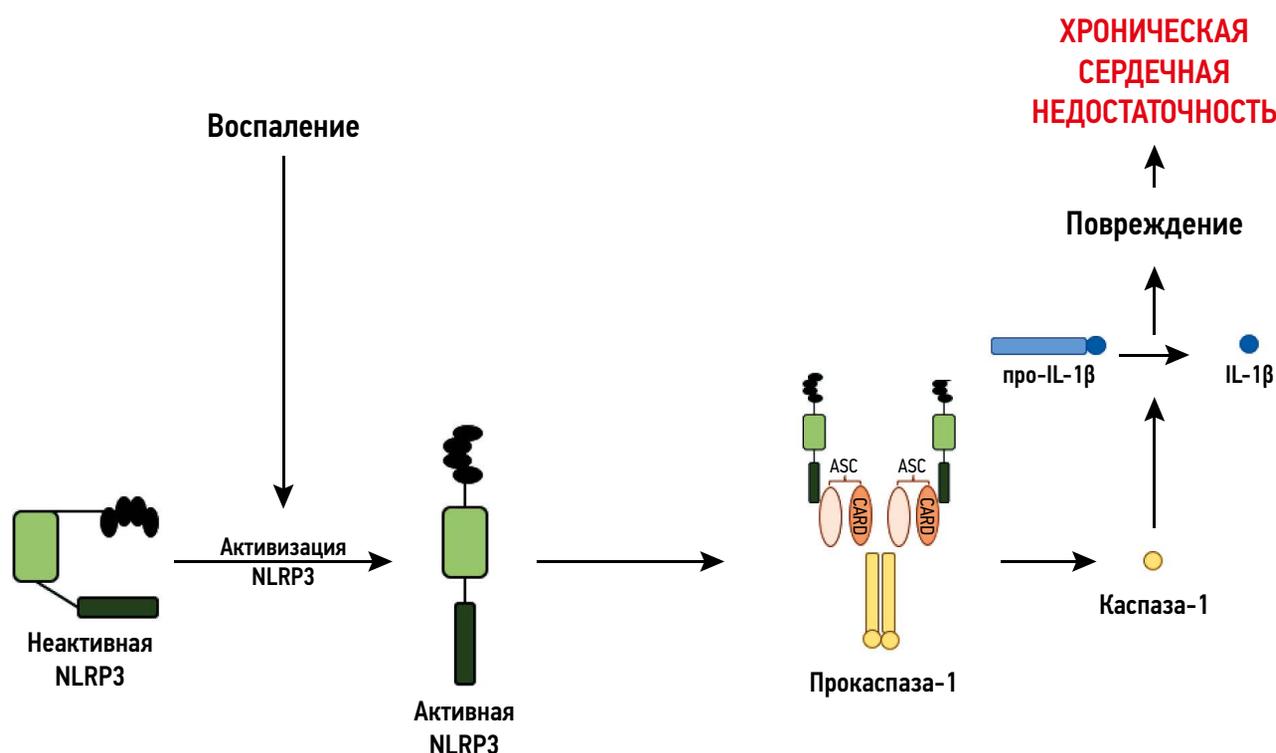
### **Хроническая сердечная недостаточность: роль воспалительного старения**

Старение завершается ремоделированием сердца, что приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости среди пожилых людей, стимулируя внутриклеточные механизмы с последующим включением в деятельность провоспалительных цитокинов [16]. Сложный процесс повреждения сердечной мышцы в результате ОИМ с участием воспаления приводит к формированию сердечно-сосудистой недостаточности (рис. 2). Тем не менее роль инфламмосомы в кардиомиоцитах не ограничивается инфарктом и ишемией, а повреждение сердечной мышцы происходит также у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и другими формами аритмий.

При сердечной недостаточности возникают сложные изменения в ткани сердца, воздействующие как на клетки миокарда, так и на внеклеточные структуры. В зависимости от первоначальной проблемы, которая привела к развитию ХСН, могут быть активированы различные процессы ремоделирования посредством нейрогуморальных механизмов, включая симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, результатом чего являются гипертрофия миоцитов и изменения в генной экспрессии. Эти процессы в конечном итоге могут привести к гибели миоцитов, гиперплазии интерстициальной ткани и ремоделированию камер сердца.

Ремоделирование сердца и сосудов, начинаясь как адаптивный процесс в ответ на изменения условий гемодинамики, со временем приводит к расстройствам кровообращения из-за нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ФП выделяют следующие формы ремоделирования сердца: электрическое, структурное и механическое ремоделирование вегетативной нервной системы [17].

Недавние исследования показали, что иммунные клетки являются неотъемлемыми компонентами для поддержания гомеостаза в ткани сердца, в связи с чем в китайском обзоре Y. Yao и соавт. была предложена концепция иммунного ремоделирования, которое определяется как сложный патологический процесс, заключающийся в изменении состава и численности иммунных клеток. Авторы отмечают, что в таком случае



**Рис. 2.** Механизм повреждения сердечной мышцы при хронической сердечной недостаточности. На рисунке представлен баланс воспалительных и репаративных реакций макрофагов, что определяет клиническую траекторию сердечной недостаточности. Активация интерлейкина-1 $\beta$  приводит к повреждению коллатеральных тканей, неблагоприятному ремоделированию желудочков и систолической дисфункции (модифицировано по [12]).

**Fig. 2.** Mechanism of cardiac muscle damage in chronic heart failure. The figure shows the balance of inflammatory and reparative reactions of macrophages, which determines the clinical trajectory of heart failure. Interleukin-1 $\beta$  activation leads to collateral tissue damage, adverse ventricular remodeling and systolic dysfunction (modified from [12]).

иммунное ремоделирование не ограничивается только предсердиями, а может распространяться на всю сердечно-сосудистую систему, что позволяет рассматривать ФП как системное заболевание [18].

В ходе российского исследования, включающего 677 пациентов в возрасте от 35 до 65 лет и направленного на изучение уровня маркеров воспаления в крови у лиц с ФП в сочетании с метаболическим синдромом (МС), было обнаружено увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и ФНО-альфа в крови. Это явление было связано с ремоделированием сердца и увеличением толщины эпикардального жира у пациентов с МС, что, вероятно, может играть патогенетическую роль в увеличении риска развития ФП в данной группе больных [19].

Активация иммунной системы влияет на работу сердца путём выделения различных веществ, которые могут вызывать изменения в электрической активности предсердий. Одним из таких маркеров является галектин-3, который связан с ухудшением прогноза и частыми госпитализациями из-за активации миофибробластов и экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) [9]. Различные виды иммунных клеток, такие как макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и Т-клетки, могут стимулировать фибробласты, вызывая изменения в структуре предсердий. Например, ФНО-альфа способствует развитию

фиброза в предсердиях путём активации ТФР- $\beta$  и усиления секреции матриксных металлопротеиназ. Регуляция иммунной функции путём взаимодействия с нервной системой является важным аспектом, а изучение различных видов иммунного воздействия открывает новые возможности в лечении сердечной недостаточности [17].

В основополагающем исследовании R. Santhanakrishnan и соавт. от 2012 г. было проведено сравнение уровней четырёх физиологически различных биомаркеров. Один из них — фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), являющийся цитокином, ингибирующим макрофаги и отвечающим за воспаление. Среди других биомаркеров оказались стимулирующий фактор роста ST2, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1 и отвечающий за ремоделирование желудочков, а также известные высокочувствительный тропонин Т (некроз миокарда) и натрийуретический пептид (напряжение стенки). По результатам исследования было выяснено, что все биомаркеры, кроме ST2, были выше в группах ХСН по сравнению с контролем. С увеличением диастолической (повышенный E/e') и систолической дисфункции (низкая ФВЛЖ) повышалось содержание всех биомаркеров. Уровень NT-proBNP и тропонина был выше у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ), что указывает на больший стресс на стенку сердца и повреждение миоцитов при данном состоянии.

Отношение NT-proBNP к GDF-15 позволяло лучше различать два типа сердечной недостаточности, подчёркивая важность повышенного напряжения стенки сердца при ХСНФВ и предполагая важную роль системного воспаления при ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ) [20].

Российскими авторами также уделяется внимание роли биомаркера GDF-15: после анализа ряда исследований был сделан вывод о его прогностической и диагностической значимости, так как повышенный уровень маркера оказался связан с увеличенным риском летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21]. Например, в рамках исследования PARADIGM-HF обнаружено, что уровень GDF-15 у 1935 пациентов был связан с увеличением риска общей летальности, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [22].

Результаты проспективного исследования российских авторов также подтвердили важность низкоинтенсивного воспаления, обусловленного повышенными уровнями GDF-15: было выявлено, что субклиническое воспаление, вызванное такими факторами, как курение, нарушение углеводного обмена и длительный стаж гипертонической болезни, связано с увеличением GDF-15 у пациентов с ХСНсФВ, что оказывает неблагоприятное влияние на течение ХСН, особенно при низкой степени приверженности пациентов лечению [23]. Проведение дальнейших исследований позволит более детально обозначить роль данного маркера в клинической практике.

В контексте кардиометаболических нарушений ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 являются ключевыми медиаторами пагубных последствий ожирения и старения [24]. Жировая ткань активно способствует системному провоспалительному состоянию, характеризующемуся повышенными уровнями провоспалительных цитокинов в плазме крови [25]. Также имеются данные об усилении регуляции инфламماسомы NLRP3 в жировой ткани лиц с ожирением [26]. Роль инфламماسомы NLRP3 была также описана у пациентов с пароксизмальной и длительно персистирующей формой ФП. В одном из исследований, где создана модель мыши с метаболическим синдромом и ХСН, была доказана

повышенная активность инфламماسомы, а также избыточная продукция ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18. Основываясь на экспериментальных и клинических доказательствах преимуществ иммуномодулирующей терапии при ХСНсФВ, нацеливание на инфламмасому NLRP3 может представлять собой многообещающий терапевтический подход, что описано в соответствующей главе данной статьи.

### Остеопороз: роль воспалительного старения

Остеопороз является значительной проблемой общественного здоровья из-за риска переломов при минимальной травме. Согласно имеющимся данным, примерно 10% населения России, что составляет около 10 миллионов человек, страдает от остеопороза, а практически каждый пятый гражданин Российской Федерации имеет снижение минеральной плотности костей [27]. Особенно это касается переломов бедра, позвоночника и дистальной части предплечья. Одним из факторов, связанных с повышенным риском переломов, является саркопения, определяемая как прогрессирующая потеря мышечной массы и силы и связанная с риском неблагоприятных событий, таких как инвалидизация и смерть. Первоначально считалось, что взаимосвязь между саркопенией и переломами объясняется повышенным риском падений у пациентов с саркопенией. Однако в настоящее время доказана взаимосвязь, при которой на здоровье костной ткани может напрямую влиять функция мышц. При рассмотрении процесса старения мышечной ткани важно помнить, что нарушению функции способствует не только уменьшение массы мышц. Также играют роль другие факторы: аэробная способность, метаболизм, жировая инфильтрация, инсулинорезистентность, фиброз и активация нервной системы. Знание этих факторов может помочь выявить лиц со склонностью к развитию саркопении на раннем этапе жизни. Генетические и эндокринные факторы, образ жизни (уровень физической активности, курение и питание) оказывают двойное воздействие на мышечную и костную массу в долгосрочной перспективе (табл. 1) [28].

Существует явная связь между скелетными мышцами и костной массой на протяжении жизни. Так, в исследовании, проведённом с целью изучения саркопении

**Таблица 1.** Факторы риска старения мышц и костей (информация адаптирована из [28])

**Table 1.** Risk factors for muscle and bone aging (information is adapted from [28])

Конституциональные факторы	Факторы, связанные с образом жизни	Сопутствующие состояния
<ul style="list-style-type: none"> <li>Женский пол</li> <li>Старший возраст</li> <li>Азиатская или европеоидная раса</li> <li>Дефицит половых гормонов</li> <li>Раннее старение</li> <li>Генетические факторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкая масса тела</li> <li>Курение</li> <li>Чрезмерное употребление алкоголя</li> <li>Длительная иммобилизация</li> <li>Уменьшение потребления кальция с пищей</li> <li>Уменьшение потребления белка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предшествующий перелом из-за хрупкости костной ткани</li> <li>Семейный анамнез хрупких переломов</li> <li>Дефицит витамина D</li> <li>Использование глюкокортикостероидов</li> <li>Низкий уровень гормона роста</li> <li>Ревматологические заболевания</li> <li>Эндокринные нарушения: гиперпаратиреоз, гипертиреоз</li> <li>Синдром мальабсорбции</li> <li>Хроническая сердечная недостаточность</li> </ul>

и переломов бедра, было показано, что у 75% участников с переломом была выявлена саркопения. В результате наблюдения в течение года было установлено, что у 56% лиц падения отмечались хотя бы один раз, 28% перенесли повторные падения, а у 12% произошёл новый перелом, включая 5% случаев переломов бедра [29].

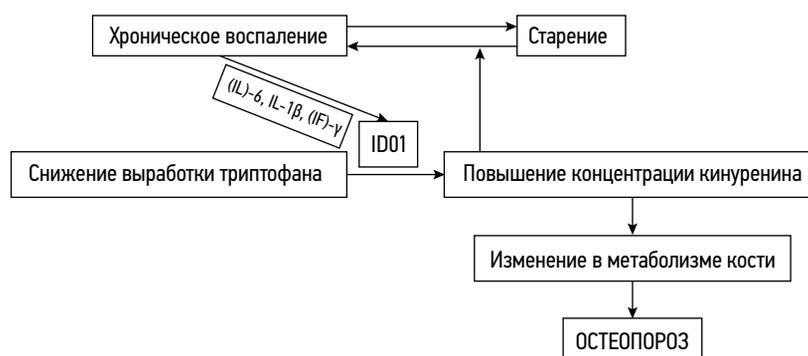
Несмотря на наличие всех вышеперечисленных факторов риска развития остеопороза, воспалительное старение также играет значительную роль в этом процессе. Изучалась роль макрофагов в заживлении костей после переломов. Показано, что их удаление у трансгенной мыши привело к полному прекращению образования костных мозолей [30, 31]. В свою очередь, пожилые макрофаги менее чувствительны к стимуляции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), что приводит к снижению пролиферации, хроническому воспалительному состоянию и нарушению заживления костей [32]. Также в исследовании L. Vi и соавт. макрофаги, выделенные от старых (в возрасте 20 месяцев) мышей и трансплантированные молодым (в возрасте 4 месяцев) животным, приводили к уменьшению объёмной доли кости и объёма кальцинированной мозоли после 4 недель заживления большеберцовой кости. Напротив, макрофаги, выделенные от молодых мышей и пересаженные старым животным, смогли восстановить нарушенную способность к заживлению [33].

Роль других воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, уровень которых достигает максимума в начале периода заживления костей, имеет решающее значение, поскольку это приводит к привлечению воспалительных клеток, управляя начальной фазой заживления переломов и сокращая продолжительность формирования хряща. ФНО-альфа способствует апоптозу остеоцитов, индукция ИЛ-6 необходима для минерализации и раннего ремоделирования костной мозоли при переломах. Индуцируя заживление, экспрессия провоспалительных цитокинов Т-клетками, а также В-клетками в мозоли опосредуется ИЛ-10 [34].

Помимо упомянутого воздействия ИЛ-6, существует ряд других параметров, с которыми связано повышение

уровня данного маркера: увеличение концентрации ИЛ-6 с возрастом может указывать на нарушение нормальной регуляции экспрессии генов этого цитокина, что негативно сказывается на процессах старения. Уровень ИЛ-6 повышается при старческой астении по сравнению с лицами того же возраста без признаков данного состояния. Повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении коррелирует с последующим развитием сахарного диабета 2-го типа, а также с инсулинорезистентностью. Имеются данные о влиянии ИЛ-6 на когнитивную функцию: некоторые метаанализы показали связь между уровнем ИЛ-6 и развитием болезни Альцгеймера [35].

В ряде исследований, помимо доказанной роли воспалительных медиаторов в процессе старения, была освещена роль аномальной активации сигнальных путей, включая кинурениновый путь. Триптофан является ключевым питательным веществом, необходимым для образования витамина В<sub>3</sub> (ниацина), который играет важную роль в энергетическом обмене и синтезе ДНК. Изменения в метаболизме триптофана могут существенно влиять на процессы старения и здоровье опорно-двигательной системы. Кинурениновый путь, ответственный за разложение триптофана, регулируется факторами воспаления. Из-за нарушений в кинурениновом пути, вызванных хроническим воспалением и изменениями в кишечной микробиоте, наблюдается увеличение концентрации токсичных метаболитов в крови, что может способствовать развитию указанных состояний. Из-за воспаления повышаются уровни ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и интерферона  $\gamma$ , индуцируя высокие уровни активности индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1). В результате наблюдаются высокие концентрации кинуренина. Высокие уровни кинуренина, антралиновой кислоты и 3-гидроксикинуренина, низкие уровни хинолиновой кислоты, пиколиновой кислоты, 3-гидроксиантралиновой кислоты и NAD<sup>+</sup> были связаны с изменениями в метаболизме костей, повышенным риском развития остеопороза и переломами. Эти изменения включали низкие уровни дифференцировки и функции остеобластов и высокие уровни адипогенеза костного мозга и резорбции кости остеокластами (рис. 3) [36].



**Рис. 3.** Влияние кинуренинового пути на развитие остеопороза (информация адаптирована из [36]).

*Примечание.* IDO1 — индоламин-2,3-диоксигеназа 1.

**Fig. 3.** Effect of the kynurenine pathway on the development of osteoporosis (information is adapted from [36]).

*Note.* IDO1 — indolamine-2,3-dioxygenase 1.

Следует также упомянуть роль инфламмосомы NLRP3 в развитии остеопороза. NLRP3 способствует процессингу каспазы-1 и последующему созреванию, секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, вызывающих воспаление (см. подробный механизм выше). ИЛ-1 $\beta$  играет важную роль в потере костной массы после дефицита эстрогена, стимулируя экспрессию активатора рецептора RANKL в остеобластах или мезенхимальных стволовых клетках костного мозга, а также генерацию остеокластов. ИЛ-18 и ИЛ-1 $\beta$  тесно связаны, поскольку принадлежат к одному структурному семейству, имеют сходные трёхмерные структуры, а их предшественники остаются неактивными до тех пор, пока они не будут расщеплены внутриклеточной каспазой-1 [37]. ИЛ-18 также способствует дифференцировке остеокластов. Рядом авторов выдвинута гипотеза о том, что инфламмосома NLRP3 не только активирует нижестоящие факторы воспаления для участия в патогенезе остеопороза, но также индуцирует пироптоз, поддерживая или усугубляя воспаление [38].

Интересные данные получены в когортном исследовании OsteoLaus J. Fischer и соавт. от 2020 года, где были изучены показатели крови, такие как СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО-альфа, а также параметры плотности кости (минеральная плотность кости (МПК) и трабекулярный костный индекс (ТКИ)) у 1390 женщин в постменопаузе. В результате проведённого крупного исследования связи между *inflammaging* и визуализацией кости обнаружено не было. Однако авторы указывают и на некоторые ограничения: исследовали только женщин, продолжительность исследования составила 5 лет, не учитывался приём лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, статинов), измерялся ИЛ-6, а не sIL-6R или gp130, которые более стабильны, чем ИЛ-6, а также не проводилось измерение сывороточных маркеров кости (таких как  $\beta$ -перекрёстные сдвиги) или уровней витамина D [39]. Таким образом, необходимы дальнейшие крупные и контролируемые исследования для уточнения взаимосвязи между воспалительным старением и остеопорозом.

### Терапевтические подходы

Старение является одним из ключевых факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, ассоциированных с высокой летальностью. Стареющие клетки могут секретировать провоспалительные цитокины, хемокины и протеазы внеклеточного матрикса, которые составляют секреторный фенотип, связанный со старением (SASP). Иммунная система регулирует количество и качество стареющих клеток, однако они являются жизнеспособными за счёт ряда антиапоптотических механизмов, способствующих их выживанию. Y. Zhu и соавт. проанализировали основные компоненты особенностей стареющих клеток и описали обоснование использования такого класса препаратов, как сенолитики, что потенциально может привести к новым терапевтическим подходам для стареющего населения [40].

На текущий момент обнаружено, что как минимум семь групп соединений обладают признаками сенолитической активности. Однако при применении таких препаратов можно столкнуться с рядом препятствий: побочными эффектами, низкой эффективностью и биодоступностью препаратов, а также возрастной потерей клеток в тканях. Потеря клеток в мышцах приводит к возрастной атрофии и саркопении, в мозге — к когнитивным дисфункциям, а уменьшение числа клеток в жизненно важных органах может ухудшить их состояние. Воздействие сенолитиков способно вызвать ускоренную гибель высококодифференцированных клеток [41].

Ряд метаанализов показал, что нестероидные противовоспалительные препараты могут замедлить процесс заживления переломов и ухудшить биомеханические свойства костей у животных. Тем не менее они также могут ингибировать активацию NF- $\kappa$ B, что может способствовать более эффективной регенерации кости [35].

В настоящее время в лечении как ХСН, так и остеопороза не используются препараты, нацеленные на иммунную систему и снижение системного воспаления. Однако исследования и поиск доказательств эффективности данной терапии активно ведутся.

Из-за широкого участия инфламмосомы NLRP3 в различных заболеваниях и представленных доказательствах преимуществ блокировки этого фермента несколько ингибиторов инфламмосомы NLRP3 находятся на разных стадиях исследований — от доклинических до клинических испытаний. Некоторые из них направлены на селективное подавление инфламмосомы NLRP3, в то время как другие обладают более общим воздействием, приводящим к косвенному подавлению сигналов, которые передаются через NLRP3 [42]. Целью является также уточнение роли угнетения NLRP3 в основе терапевтических преимуществ ингибирования ангиотензин-неприлизина при ХСНсФВ [43]. Одной из групп препаратов, активно используемых в последние годы при лечении пациентов с ХСН, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа. Рядом исследований было доказано, что позитивное воздействие этих препаратов на метаболизм в сердечной мышце связано с уменьшением воспаления за счёт подавления активации инфламмосомы NLRP3, что более экономически эффективно и вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с непосредственной блокадой цитокинами. Таким образом, изучение влияния иммунитета на развитие ХСН несёт в себе новые способы лечения и продления жизни пациентам.

Оказывая двойное действие в патогенезе остеопороза, регуляция инфламмосомы NLRP3 может быть новой идеальной терапевтической мишенью. Используемые в настоящее время бисфосфонаты, аналоги паратиреоидного гормона и ингибиторы RANKL, могут либо уменьшать резорбцию кости, либо способствовать их образованию для достижения лечебного эффекта, а их долгосрочное применение сопряжено с определёнными проблемами

безопасности [44]. Новые лекарственные средства, включающие природные или синтетические молекулы, которые ингибируют созревание или высвобождение цитокинов семейства ИЛ-1 (например, инфламасома NLRP3 или ингибитор каспазы-1), в настоящее время находятся в стадии разработки и, вероятно, займут определённую нишу в лечении остеопороза [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время определена значимость воспалительного старения в патогенезе ХСН и остеопороза, а воспалительные процессы, связанные с возрастом, играют ключевую роль в развитии и прогрессировании этих заболеваний. Проводятся многочисленные исследования, доказывающие, что высокий уровень воспаления, характерный для старения, способствует развитию метаболических и структурных изменений как в сердце, так и в костной ткани. Тем не менее в рамках одного из крупных исследований не было обнаружено связи между концепцией *inflammaging* и снижением МПК и ТКИ по данным денситометрии при остеопорозе, что подчёркивает необходимость дальнейшего поиска доказательств или опровержений влияния воспаления на организм человека в этой области. Кроме того, можно сделать вывод, что длительный воспалительный ответ может инициировать иммунное ремоделирование сердца, которое проявляется не только локальными изменениями в сердечной мышце, но и как системный процесс, воздействующий на организм в целом из-за действия провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует о важности не только лечения ХСН и остеопороза, но и управления воспалением как ключевого фактора в процессе старения.

Таким образом, в статье акцентируется внимание на необходимости дальнейших исследований в области воспалительного старения и его влияния на развитие различных заболеваний, что может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения для улучшения качества жизни пожилых людей.

Разработка новых иммуномодулирующих препаратов может представлять собой перспективное направление в лечении и профилактике таких заболеваний, как ХСН

и остеопороз. Исследования в этой области также могут привести к выявлению новых молекулярных механизмов, объединяющих эти два патологических процесса. Кроме того, необходимо обратить внимание на комплексный подход к лечению пациентов с сопутствующими сердечными и костными заболеваниями, так как взаимодействие между ними может оказывать значительное влияние на течение болезни и эффективность лечения. Дальнейшие исследования в этой области помогут разработать более эффективные стратегии лечения и улучшить прогноз пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Н. Ларина — концепция и дизайн, сбор материала, оформление окончательной версии статьи, ответственность за целостность всех частей; Е.С. Щербина — сбор и обработка материала, написание текста.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании статьи.

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). V.N. Larina — concept and design, collection of material, design of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts; E.S. Shcherbina — collection and processing of material, writing of the text.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Overview of Ageing. B: World Health Organization [Internet]. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab_1) Дата обращения: 23.02.2024.
2. Decade of healthy ageing: baseline report, 2021. B: World Health Organization [Internet]. Режим доступа: <https://www.who.int/publicationsMem/9789240017900> Дата обращения: 23.02.2024.
3. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann N Y Acad Sci*. 2000. Vol. 908. P. 208–218. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
4. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of

epidemiology // *Cardiovasc Res*. 2023. Vol. 118, N. 17. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013

5. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 3. С. 419–432. doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938.

6. Артемьева О.В., Греченко В.В., Громова Т.В., и др. Синдром старческой астении: неоднозначная роль воспалительного старения // *Иммунология*. 2022. Т. 43, № 6. С. 746–756. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756

7. Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N. 3. P. 958–965. doi: 10.1172/JCI64096
8. Bai L., Liu Y., Zhang X., et al. Osteoporosis remission via an anti-inflammatory effect by icariin activated autophagy // *Biomaterials*. 2023. Vol. 297. P. 122–125. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122125
9. DeBerge M., Shah S.J., Wilsbacher L., et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction // *Trends Mol Med*. 2019. Vol. 25, N. 4. P. 328–340. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002
10. Mizushima N., Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues // *Cell*. 2011. Vol. 147, N. 4. P. 728–741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026
11. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis // *Environ Mol Mutagen*. 2017. Vol. 58, N. 5. P. 235–263. doi: 10.1002/em.22087
12. Mezzaroma E., Toldo S., Farkas D., et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, N. 49. P. 19725–19730. doi: 10.1073/pnas.1108586108
13. Hulsmans M., Sager H.B., Roh J.D., et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction // *J Exp Med*. 2018. Vol. 215, N. 2. P. 423–440. doi: 10.1084/jem.20171274
14. Liang Z., Zhang T., Liu H., et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia? // *Exp Gerontol*. 2022. Vol. 68. P. 111931. doi: 10.1016/j.exger.2022.111931
15. 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
16. Ajoobabady A., Pratico D., Vinciguerra M., et al. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature // *Trends Endocrinol Metab*. 2023. Vol. 34, N. 6. P. 373–387. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.005
17. Казанова П.В., Басиева М.А., Шварц В.А. Иммунное ремоделирование в патогенезе фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. 2023. Т. 20, № 2. С. 119–130. doi: 10.15275/annaritmol.2023.2.7
18. Yao Y., Yang M., Liu D., et al. Immune remodeling and atrial fibrillation // *Front Physiol*. 2022. Vol. 13. P. 927221. doi: 10.3389/fphys.2022.927221
19. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Заславская Е.Л., и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 3. С. 4343. doi: 10.15829/15604071-2021-4343
20. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P., et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction // *Eur J Heart Fail*. 2012. Vol. 14, N. 12. P. 1338–1347. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130
21. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности // *Архив внутренней медицины*. 2023. Т. 13, № 1. С. 14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
22. Bouabdallaoui N., Claggett B., Zile M.R., et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial // *Eur J Heart Fail*. 2018. Vol. 20, N. 12. P. 1701–1709. doi: 10.1002/ejhf.1301
23. Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. Т. 23, № 2. С. 3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847
24. Ballak D.B., Stienstra R., Tack C.J., et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance // *Cytokine*. 2015. Vol. 75, N. 2. P. 280–290. doi: 10.1016/j.cyt.2015.05.005
25. Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation // *Nat Rev Endocrinol*. 2017. Vol. 13, N. 11. P. 633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90
26. Gao J., Xie Q., Wei T., et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019. Vol. 73, N. 5. P. 326–333. doi: 10.1097/FJC.0000000000000667
27. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021. Т. 24, № 2. С. 4–47. doi: 10.14341/osteo1293
28. Curtis E., Litwic A., Cooper C., et al. Determinants of Muscle and Bone Aging // *J Cell Physiol*. 2015. Vol. 230, N. 11. P. 2618–2625. doi: 10.1002/jcp.25001
29. Lloyd B.D., Williamson D.A., Singh N.A., et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009. Vol. 64, N. 5. P. 599–609. doi: 10.1093/gerona/glp003
30. Pajarinen J., Lin T., Gibon E., et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing // *Biomaterials*. 2019. Vol. 196. P. 80–89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
31. Raggatt L.J., Wulschleger M.E., Alexander K.A., et al. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification // *Am J Pathol*. 2014. Vol. 184, N. 12. P. 3192–3204. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.017
32. Sebastián C., Herrero C., Serra M., et al. Telomere shortening and oxidative stress in aged macrophages results in impaired STAT5a phosphorylation // *J Immunol*. 2009. Vol. 183, N. 4. P. 2356–2364. doi: 10.4049/jimmunol.0901131
33. Vi L., Baht G.S., Soderblom E.J., et al. Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N. 1. P. 5191. doi: 10.1038/s41467-018-07666-0
34. Saul D., Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence // *Endocr Rev*. 2022. Vol. 43, N. 6. P. 984–1002. doi: 10.1210/edrv/bnac008
35. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях // *Клиницист*. 2020. Т. 14, № 3–4. С. K633. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
36. Ballesteros J., Rivas D., Duque G. The role of the kynurenine pathway in the pathophysiology of frailty, sarcopenia, and osteoporosis // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N. 14. P. 3132. doi: 10.3390/nu15143132
37. Ge Y., Huang M., Yao Y.M. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis // *Cytokine Growth F R*. 2019. Vol. 45. P. 24–34. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.004
38. Jiang N., An J., Yang K., et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546
39. Fischer J., Hans D., Lamy O., et al. "Inflammaging" and bone in the OsteoLaus cohort // *Immun Ageing*. 2020. Vol. 17. P. 5. doi: 10.1186/s12979-020-00177-x

40. Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14, N. 4. P. 644–658. doi: 10.1111/ace1.12344

41. Моргунова Г.В., Хохлов А.Н. Препараты с сенолитической активностью: перспективы и возможные ограничения // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2023. Т. 78, № 4. С. 278–284. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-4-3

42. Toldo S., Mezzaroma E., Buckley L.F., et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases // *Pharmacol Ther*. 2022. Vol. 236. P. 108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053

43. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., et al. Investigators and committees. angiotensin-nepirylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381, N. 17. P. 1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655

44. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N. 10169. P. 364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3

## REFERENCES

1. Overview of Ageing. In: *World Health Organization* [Internet]. Available from: [https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/ageing#tab=tab_1) Accessed: 23.02.2024.
2. Decade of healthy ageing: baseline report, 2021. In: *World Health Organization* [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publicationsMem/9789240017900> Accessed: 23.02.2024.
3. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:208–218. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
4. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013
5. Artemyeva OV, Gankovskaya LV, Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;22(3):419–432. doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938
6. Artemyeva OV, Grechenko VV, Gromova TV, et al. Frailty: a controversial role of inflammaging. *Immunologiya*. 2022;43(6):746–56. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-6-746-756
7. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):958–965. doi: 10.1172/JCI64096
8. Bai L, Liu Y, Zhang X, et al. Osteoporosis remission via an anti-inflammaging effect by icariin activated autophagy. *Biomaterials*. 2023;297:122–125. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122125
9. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med*. 2019;25(4):328–340. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002
10. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011;147(4):728–741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026
11. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235–263. doi: 10.1002/em.22087
12. Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(49):19725–19730. doi: 10.1073/pnas.1108586108
13. Hulsmans M, Sager HB, Roh JD, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction. *J Exp Med*. 2018;215(2):423–440. doi: 10.1084/jem.20171274
14. Liang Z, Zhang T, Liu H, et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia? *Exp Gerontol*. 2022;68:111931. doi: 10.1016/j.exger.2022.111931
15. 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
16. Ajoobabady A, Pratico D, Vinciguerra M, et al. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(6):373–387. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.005
17. Kazanova PV, Basieva MA, Shvartz VA. Immune remodeling in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2023;20(2):119–130. doi: 10.15275/annaritm.2023.2.7
18. Yao Y, Yang M, Liu D, et al. Immune remodeling and atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2022;13:927221. doi: 10.3389/fphys.2022.927221
19. Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. doi: 10.15829/15604071-2021-4343
20. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1338–1347. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130
21. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(1):14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23
22. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1701–1709. doi: 10.1002/ejhf.1301
23. Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847
24. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, et al. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*. 2015;75(2):280–290. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.005
25. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633–643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90
26. Gao J, Xie Q, Wei T, et al. Nebivolol Improves Obesity-Induced Vascular Remodeling by Suppressing NLRP3 Activation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73(5):326–333. doi: 10.1097/FJC.000000000000067
27. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. doi: 10.14341/osteo1293
28. Curtis E, Litwic A, Cooper C, et al. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2618–2625. doi: 10.1002/jcp.25001
29. Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: a prospective

- study of incidence and risk factors from the Sarcopenia and Hip Fracture study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(5):599–609. doi: 10.1093/gerona/glp003
- 30.** Pajarinen J, Lin T, Gibon E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing. *Biomaterials*. 2019;196:80–89. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025
- 31.** Raggatt LJ, Wulschleger ME, Alexander KA, et al. Fracture healing via periosteal callus formation requires macrophages for both initiation and progression of early endochondral ossification. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3192–3204. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.017
- 32.** Sebastián C, Herrero C, Serra M, et al. Telomere shortening and oxidative stress in aged macrophages results in impaired STAT5a phosphorylation. *J Immunol*. 2009;183(4):2356–2364. doi: 10.4049/jimmunol.0901131
- 33.** Vi L, Baht GS, Soderblom EJ, et al. Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice. *Nat Commun*. 2018;9(1):5191. doi: 10.1038/s41467-018-07666-0
- 34.** Saul D, Khosla S. Fracture healing in the setting of endocrine diseases, aging, and cellular senescence. *Endocr Rev*. 2022;43(6):984–1002. doi: 10.1210/endo/bnac008
- 35.** Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist*. 2020;14(3–4):K633. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- 36.** Ballesteros J, Rivas D, Duque G. The role of the kynurenine pathway in the pathophysiology of frailty, sarcopenia, and osteoporosis. *Nutrients*. 2023;15(14):3132. doi: 10.3390/nu15143132
- 37.** Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis. *Cytokine Growth F R*. 2019;45:24–34. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.004
- 38.** Jiang N, An J, Yang K, et al. NLRP3 inflammasome: A new target for prevention and control of osteoporosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:752546. doi: 10.3389/fendo.2021.752546
- 39.** Fischer J, Hans D, Lamy O, et al. "Inflammaging" and bone in the OsteoLaus cohort. *Immun Ageing*. 2020;17:5. doi: 10.1186/s12979-020-00177-x
- 40.** Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644–658. doi: 10.1111/acer.12344
- 41.** Morgunova GV, Khokhlov AN. Drugs with senolytic activity: prospects and possible limitations. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2023;78(4):278–284. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-4-3
- 42.** Toldo S, Mezzaroma E, Buckley LF, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2022;236:108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053
- 43.** Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Investigators and committees. angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 44.** Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3

## ОБ АВТОРАХ

**Ларина Вера Николаевна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-7825-5597;  
eLibrary SPIN: 3674-9620;  
e-mail: larinav@mail.ru

\* **Щербина Екатерина Сергеевна**;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;  
ORCID: 0000-0001-8619-8123;  
eLibrary SPIN: 6888-5050;  
e-mail: semushinamarina@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Vera N. Larina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0001-7825-5597;  
eLibrary SPIN: 3674-9620;  
e-mail: larinav@mail.ru

\* **Ekaterina S. Shcherbina**;  
address: 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-8619-8123;  
eLibrary SPIN: 6888-5050;  
e-mail: semushinamarina@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS630303>

# Клинический случай тромбоза верхней полой вены у пациентки с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Е.В. Паранина, П.А. Лебедев, А.В. Якунина, М.А. Елизаров, П.О. Паранин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Синдром верхней полой вены является результатом окклюзии кровотока в ней из-за внешней компрессии, внутренней обструкции или опухолевой инфильтрации стенки сосуда. Тромботические осложнения, вызванные имплантируемыми в сердце электродами электронных устройств, до настоящего времени в клинической практике встречались нечасто, но их частота возрастает в связи с увеличением потребности в имплантации этих устройств, обеспечивающих эффективную коррекцию скомпрометированной электрической или механической функции камер сердца.

**Описание клинического случая.** В статье представлен случай синдрома тромбоза верхней полой вены у пациентки после имплантации кардиовертера-дефибриллятора по поводу дилатационной кардиомиопатии. Обсуждается классификация синдромов верхней полой вены, представлены типы коллатерального кровообращения, патогенез.

**Заключение.** Особенностью представленного случая является сочетание с синдромом хронической сердечной недостаточности, который затрудняет распознавание синдрома верхней полой вены на ранних этапах диагностики.

**Ключевые слова:** синдром верхней полой вены; венозный тромбоз; кардиостимулятор/ИКД; электрод-ассоциированный синдром верхней полой вены; имплантируемые устройства.

## Для цитирования:

Паранина Е.В., Лебедев П.А., Якунина А.В., Елизаров М.А., Паранин П.О. Клинический случай тромбоза верхней полой вены у пациентки с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 243–253. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS630303>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS630303>

# Thrombosis of the superior vena cava in a patient with an implanted cardioverter–defibrillator: A case report

Elena V. Paranina, Petr A. Lebedev, Albina V. Yakunina, Maxim A. Elizarov, Pavel O. Paragin

Samara State Medical University, Samara, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Superior vena cava syndrome results from the occlusion of blood flow in the superior vena cava due to external compression, internal obstruction, or infiltration of the vessel wall by a tumor. Although thrombotic complications caused by electrodes of cardiac implantable devices are uncommon in clinical practice, their incidence has been increasing due to the increasing need for such devices, which effectively correct the compromised electrical or mechanical functions of the heart chambers.

**CLINICAL CASE DESCRIPTION:** Herein, we have presented a case of superior vena cava thrombosis syndrome in a patient who had undergone cardioverter–defibrillator implantation for dilated cardiomyopathy. We have discussed the classification of superior vena cava syndromes, its pathogenesis, and the types of collateral circulation.

**CONCLUSION:** As observed in our patient, the concurrent presence of chronic heart failure syndrome can make it challenging to recognize superior vena cava syndrome in the early stages of diagnosis.

**Keywords:** superior vena cava syndrome; venous thrombosis; pacemaker/ICD; electrode-associated superior vena cava syndrome; implantable devices.

## To cite this article:

Paranina EV, Lebedev PA, Yakunina AV, Elizarov MA, Paragin PO. Thrombosis of the superior vena cava in a patient with an implanted cardioverter–defibrillator: A case report. *CardioSomatics*. 2024;15(3):243–253. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS630303>

Received: 13.04.2024

Accepted: 03.08.2024

Published online: 27.08.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Верхняя полая вена (ВПВ) является крупнейшей веной средостения, образуется в результате слияния левой и правой безымянных (брахиоцефальных) вен и собирает кровь от головы, шеи и верхней части тела, стенок и органов грудной полости и частично стенок брюшной полости. Синдром ВПВ возникает в результате обструкции кровотока в ВПВ, которая может быть вызвана либо внешней компрессией, либо внутренней закупоркой тромбом или опухолевой инфильтрацией. В 60% случаев это связано со злокачественными новообразованиями, такими как лимфома, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак лёгких, а также с метастатическими поражениями [1].

Синдром ВПВ, возникающий в результате тромбоза, обычно связан с венозными катетерами для длительного введения антибиотиков или химиотерапии и электродами кардиостимулятора. Наиболее частое клиническое проявление — отёк лица, шеи и верхних конечностей. Другие признаки и симптомы включают охриплость голоса, боль в груди, дисфагию, изменения психического статуса, головную боль, обморок и периорбитальный отёк. Лечение зависит от основной причины и тяжести симптомов.

Врачи довольно редко встречаются с этой патологией, в связи с чем при первом обращении больного к врачу диагноз, как правило, не устанавливается. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К., 1969 года рождения (54 года), семейный анамнез без особенностей. Больной себя считает с 2010 года, когда впервые появились жалобы на учащённое сердцебиение, головокружения и слабость. При обследовании на электрокардиограмме (ЭКГ) были выявлены синусовый

ритм, единичные суправентрикулярные экстрасистолы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 85 в мин.

С 2011 года стала отмечать появление и постепенное нарастание одышки, ощущение перебоев в работе сердца, слабость, головокружение, пресинкопальные состояния. Неоднократно обращалась за помощью: при обследовании индекс массы тела — 21,5 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление — 100 и 75 мм рт. ст., физикальные признаки сердечной недостаточности не выражены; общеклинические анализы крови и мочи без патологии; на ЭКГ от 2017, 2018 г. ритм синусовый, ЧСС 87 уд/мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ); холтеровское мониторирование от 04.04.2018 г.: ритм синусовый, средняя ЧСС 82 уд/мин, общее количество желудочковых экстрасистол — 2401, наджелудочковых — 2258. На эхокардиографиях (ЭхоКГ), выполненных последовательно в разные годы, отмечаются прогрессирующее дилатационное морфофункциональное поражение сердца с падением сократительной способности левого желудочка, усугубление вторичной лёгочной гипертензии (табл. 1).

При коронароангиографии видимых патологических изменений коронарных артерий не обнаружено.

### Диагноз

Дилатационная кардиомиопатия. Малая аномалия развития сердца (МАРС): аневризма межпредсердной перегородки с малым сбросом. Преходящая ПБЛНПГ. Вторичная лёгочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А, 2-й функциональный класс (NYHA).

### Динамика и исходы

С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти в 2019 г. пациентке была выполнена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора

Таблица 1. Динамика показателей эхокардиографии пациентки К.

Table 1. Dynamic EchoCG parameters of patient K.

Параметр	2010 год	2012 год	2017 год	2018 год
КДР ЛЖ, мм	49	54	62	72
КСР ЛЖ, мм	30	43	52	68
КДО ЛЖ, мл	122	126	152	204
КСО ЛЖ, мл	48	54	108	160
ЛП, мм	—	40	48	58
Расчётное давление в ПЖ, мм рт. ст.	—	35	55	64
ФВ ЛЖ, %	60	40	32	21

В средней трети МПП аневризма с основанием 20 мм, глубиной 9 мм, по нижнему краю сброс 2 мм, малый объём, выбухание МПП в сторону правого предсердия на 1,2 мм

*Примечание.* КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объём левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объём левого желудочка, ЛП — диаметр левого предсердия, ПЖ — правый желудочек; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МПП — межпредсердная перегородка.

*Note.* КДР ЛЖ — left ventricular end-diastolic dimension, КСР ЛЖ — left ventricular end-systolic dimension, КДО ЛЖ — left ventricular end-diastolic volume, КСО ЛЖ — left ventricular end-systolic volume, ЛП — left atrial diameter, ПЖ — right ventricle, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, МПП — interatrial septum.

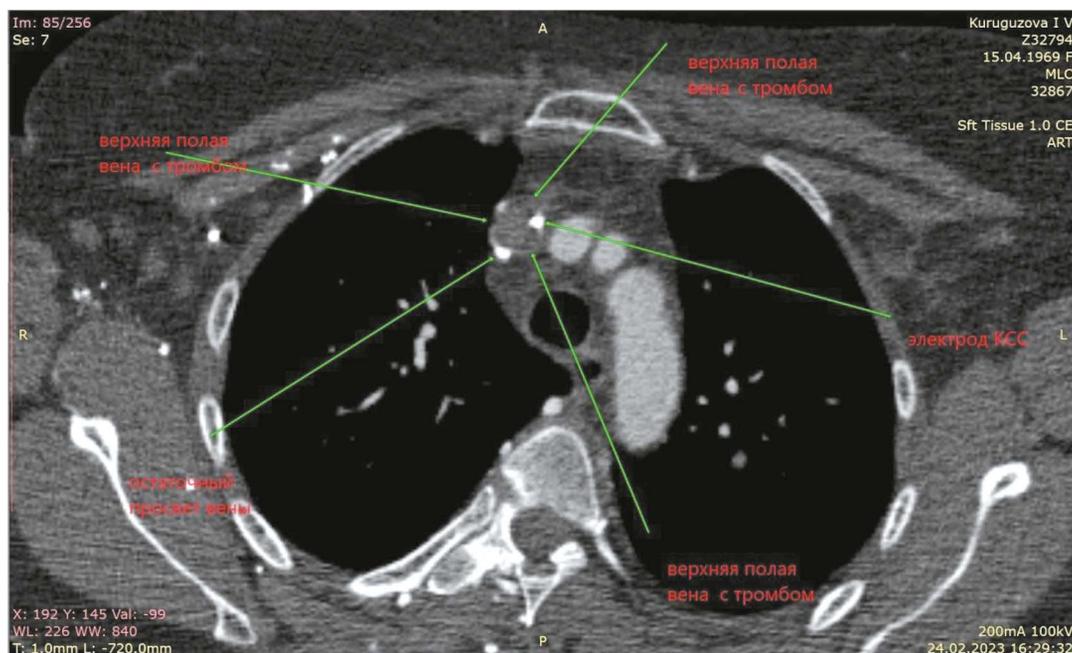
(режим VVIR) и назначена медикаментозная терапия: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл 2,5 мг/сутки), бета-адреноблокаторы (бисопролол 2,5 мг/сутки), антагонисты альдостерона (эплеренон 25 мг/сутки), тиазидный диуретик. На фоне регулярной консервативной терапии при динамическом наблюдении отмечалась положительная динамика: купирование одышки и сердцебиения, отсутствие синкопальных состояний. При контрольной ЭхоКГ наблюдали прирост фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 46%.

С октября 2022 года пациентка стала отмечать отёчность и покраснение кожных покровов лица, сопровождающиеся ощущением отёка гортани и затруднённого дыхания, возникающим после любых физических нагрузок. При осмотре отмечались преходящая интенсивная красно-синюшная окраска и отёчность лица (нос, щёки, подбородочная область). В состоянии физического покоя окраска постепенно бледнела с исчезновением синюшного оттенка. На протяжении последующих месяцев пациентка неоднократно обращалась за консультацией к врачам различных специальностей (терапевт, кардиолог, оториноларинголог, аллерголог-иммунолог, пульмонолог), была обследована (общеклинические исследования, рентгенография органов грудной клетки). Однако какой-либо патологии, связанной с вышеуказанными жалобами, выявить не удалось. Состояние было расценено как проявление аллергической реакции, ангионевротического отёка, по поводу которого больная получала антигистаминные препараты, однако её состояние не улучшалось. Пациентка обратилась к неврологу, при сборе анамнеза была отмечена стереотипность возникновения симптомов: их появление пациентка связывала с наклонами корпуса,

например, с надеванием бахил перед посещением врача. В связи с этим в апреле 2023 года пациентке была проведена компьютерная томография (КТ) органов средостения, по результатам которой дано заключение о наличии у больной тромбоза верхней полой вены (рис. 1–4). Обращает на себя внимание выраженная задержка контраста в венах правой верхней конечности, куда вводилось контрастное вещество. Имеется богатая ветвь венозных анастомозов в мягких тканях грудной клетки, паравертебрально. ВПВ уменьшена в диаметре, её просвет практически полностью заполнен тромботическими массами от уровня впадения левой подключичной вены до места впадения непарной вены, сохранён просвет в виде узкой (1×4 мм) полулунной щели вдоль электрода. Непарная вена расширена, имеет диаметр до 10 мм и практически полностью обеспечивает верхний приток крови к правому предсердию. Основное возвращение крови к сердцу происходит через нижнюю полую вену, заполнение контрастом которой заметно отсрочено. Заключение: картина тромбоза/субтотальной облитерации ВПВ с организацией коллатерального венозного кровотока. Состояние после установки электрокардиостимулятора (ЭКС). Дилатация левых отделов сердца.

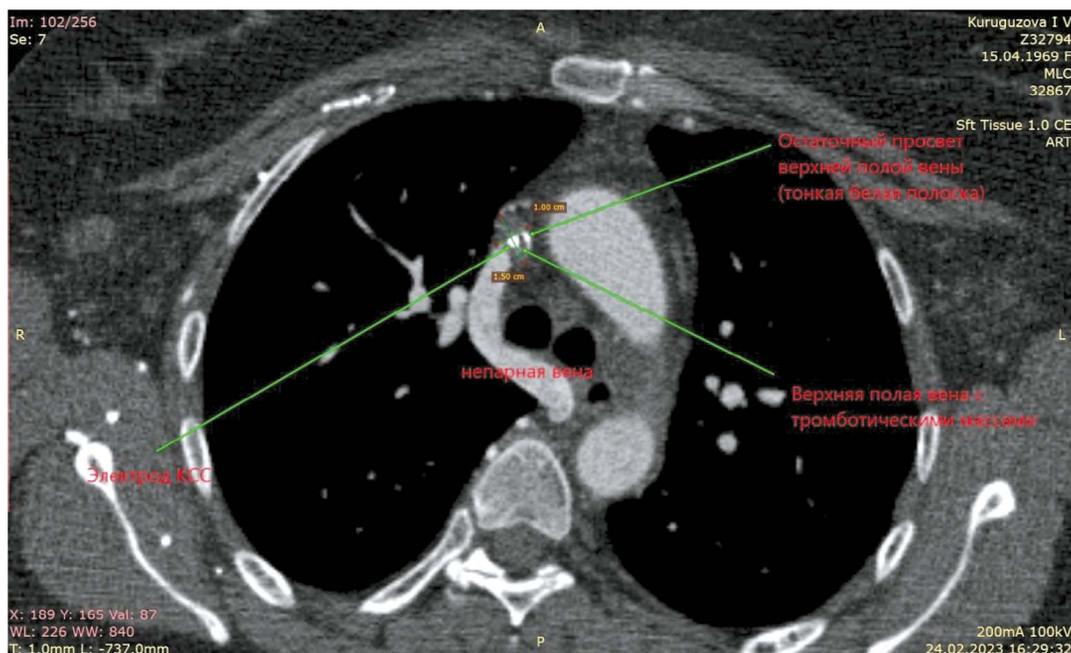
### Клинический диагноз

Основной диагноз: дилатационная кардиомиопатия. Преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Состояние после установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора Iforia VR от 01.10.2019 г. МАРС: аневризма межпредсердной перегородки. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Осложнения основного диагноза: вторичная лёгочная гипертензия. ХСН II А,



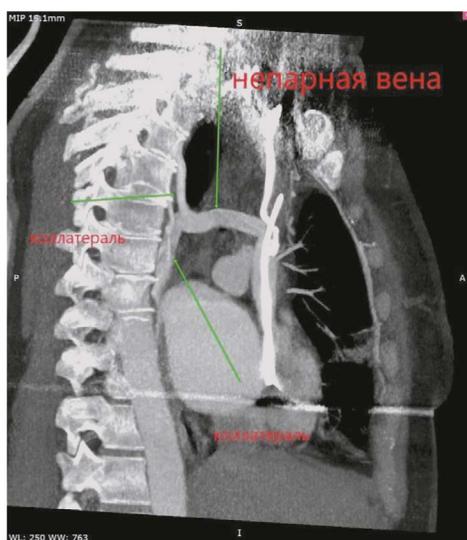
**Рис. 1.** Компьютерная томограмма пациентки К. Верхняя полая вена, просвет которой почти полностью заполнен тромботическими массами.

**Fig. 1.** Computed tomography of patient K. Upper vena cava, the lumen of which is almost completely filled with thrombotic masses.



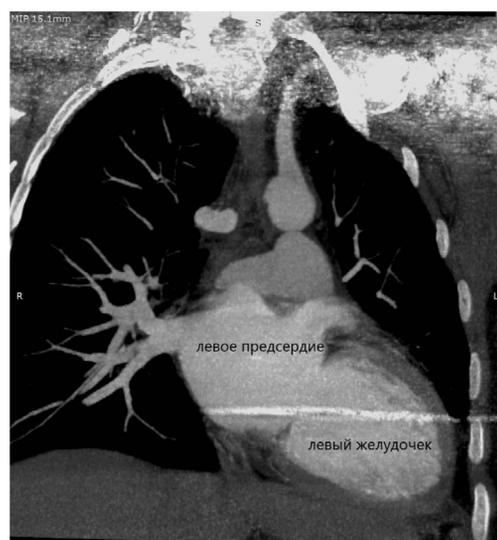
**Рис. 2.** Компьютерная томограмма пациентки К. Верхняя полая вена с тромботическими массами, остаточный просвет. Непарная вена расширена.

**Fig. 2.** Computed tomography of patient K. Upper vena cava with thrombotic masses, residual lumen. The neparietal vein is dilated.



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма пациентки К. Развитие коллатеральных анастомозов.

**Fig. 3.** Computed tomography of patient K. Development of collateral anastomoses.



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма пациентки К. Дилатация левых отделов сердца, пристеночные тромботические отложения в полости левого желудочка.

**Fig. 4.** Computed tomography of patient K. Left heart dilatation, wall thrombotic deposits in the left ventricular cavity.

2-й функциональный класс (NYHA). Тромбоз верхней полой вены с организацией коллатерального кровотока.

К лечению добавлен апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

**Прогноз**

Электрод-ассоциированный синдром ВПВ (СВПВ) относится к благоприятным типам данного синдрома и возникает примерно в 1% случаев среди лиц, которым было установлено электронное устройство с трансвенозным электродом. В настоящее время оптимальные протоколы ведения пациентов с электрод-ассоциированным СВПВ

не разработаны. Применение антикоагулянтов (в том числе пероральных прямых ингибиторов факторов свёртывания) признано основой лечения. Если они не обеспечивают разрешение симптоматики СВПВ, рассматривается баллонная венопластика, оценивается целесообразность стентирования. Если электрод не извлекался или был имплантирован повторно внутривенно, антикоагулянтная терапия должна быть пожизненной [2], что очевидно и для нашей пациентки. К основным вопросам, которые приходится решать, относятся два: 1) какой тип сосудистого вмешательства необходим; 2) есть ли необходимость реимплантировать

электрод и каким образом? [3]. Хотя удаление электрода настоятельно рекомендуется, оно не всегда технически возможно, особенно если он установлен давно, как, например, в описываемом нами случае. Поэтому венопластика без удаления электрода применяется часто и обеспечивает проходимость вены на уровне 73% в течение 2 лет [4]. Опыт лечения электрод-ассоциированного СВПВ систематизирован лишь на небольших группах пациентов. Например, сообщается о 17 подобных случаях. Наиболее часто (в 13 из них) выполнялась транслюминальная экстракция электрода с последующей баллонной венопластикой, ещё в 3 случаях выполнялась только венопластика, и у 1 пациента — хирургическая реконструкция ВПВ. В течение последующих 12 месяцев возвращения симптоматики не отмечалось ни в одном случае [5]. Хотя процедура стентирования вены довольно редко сопровождается ретромбозом, возможны и другие осложнения, среди которых — транслокация, поломка стента, его инфицирование [6].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Электрокардиостимуляторы, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии и устройства для модуляции сердечных сокращений — сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства (СИЭУ) применяются для лечения пациентов с нарушениями ритма с 1957 года. Сегодня в мире ежегодно имплантируется более полутора миллионов СИЭУ. В Российской Федерации с 2007 г. число операций возросло почти в 2 раза, в последнее время имплантируется около 43 тыс. ЭКС и 2,5 тыс. ИКД ежегодно [7, 8]. Потребность в имплантации неуклонно растёт, что связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения.

Считается, что патогенез венозной обструкции, связанной с имплантацией сердечного устройства, обусловлен повреждением эндотелия во время имплантации электродов, длительным нахождением инородного материала в кровотоке и сменой ламинарного кровотока на турбулентный, что способствует высвобождению протромбогенных факторов, образованию и организации тромбов с последующим чрезмерным отложением фибрина, что в конечном итоге приводит к венозному стенозу или окклюзии [8]. Кроме того, данная группа пациентов часто изначально склонна к гиперкоагуляции из-за ХСН, которая также наблюдалась в обсуждаемом случае.

Наиболее часто у данной группы пациентов встречается тромбоз глубоких вен верхних конечностей. Гораздо реже, в 0,2–3,3% случаев, — СВПВ.

СВПВ представляет собой совокупность клинических признаков и симптомов, возникающих в результате частичной или полной обструкции кровотока. СВПВ впервые был описан W. Hunter в 1757 году у больного с большой сифилитической аневризмой, и долгое время его этиологией

были инфекционные заболевания (сифилис, туберкулёз). В 1970–1980 гг. наиболее частой причиной стали злокачественные новообразования (78–93% всех случаев) [9].

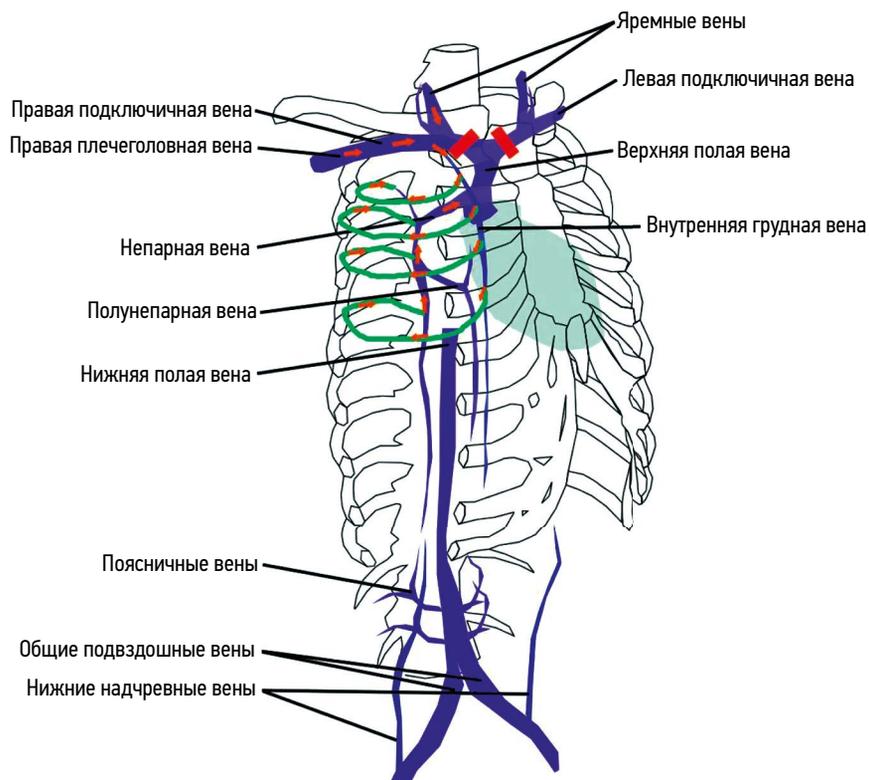
В настоящее время тромбоз ВПВ также развивается у 1–28% пациентов с интрасосудистыми устройствами, постоянными венозными катетерами у лиц на гемодиализе, полихимиотерапии и, в частности, у 0,2–3,3% пациентов с СИЭУ, и его частота ежегодно растёт [10]. Возникает синдром ВПВ в сроки от 2 дней до 33 лет с момента имплантации [11].

Появление или резкое усугубление симптоматики СВПВ следует отличать от недавно внедрённого в клиническую практику симптома, получившего название «бендопноз» (от англ. *bend* — «сгибать»), что объясняет одышку, возникающую в течение 30 секунд, когда пациент из положения сидя нагибается вниз, дотрагиваясь руками до подъёма стопы (имитируя завязывание шнурков), без прерывания дыхания. Критерием бендопноз считается одышка, возникающая в течение 30 секунд после наклона. Симптом наблюдается у 1/3 пациентов с выраженной ХСН, обусловленной низкой ФВ ЛЖ, и связан с увеличением давления наполнения желудочков сердца, особенно в условиях низкого сердечного индекса. Бендопноз часто встречается у лиц с ХСН (от 18 до 49%), в том числе у пациентов в первичном звене здравоохранения, госпитализированных для подтверждения диагноза, или пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХСН [12]. В обсуждаемом случае симптоматика, усиливающаяся при наклонах, долгое время объяснялась проявлениями ХСН, задержкой жидкости, застойными явлениями. Позже она приобрела специфичность в виде отёка лица, головных болей, затруднения носового дыхания, что было поводом к обращению к оториноларингологу и неврологу.

Обструкция ВПВ может возникать на разных уровнях. Наиболее распространённым ориентиром, используемым для описания положения, является непарная вена. Блокады кровотока могут быть проксимальными, дистальными или на уровне непарной вены. При обструкции выше непарной вены кровь всё ещё может возвращаться в ВПВ и, в конечном счёте, в сердце через непарную вену. Коллатерали между межрёберными и непарными венами поддерживают кровотоки в ВПВ (рис. 5, 6).

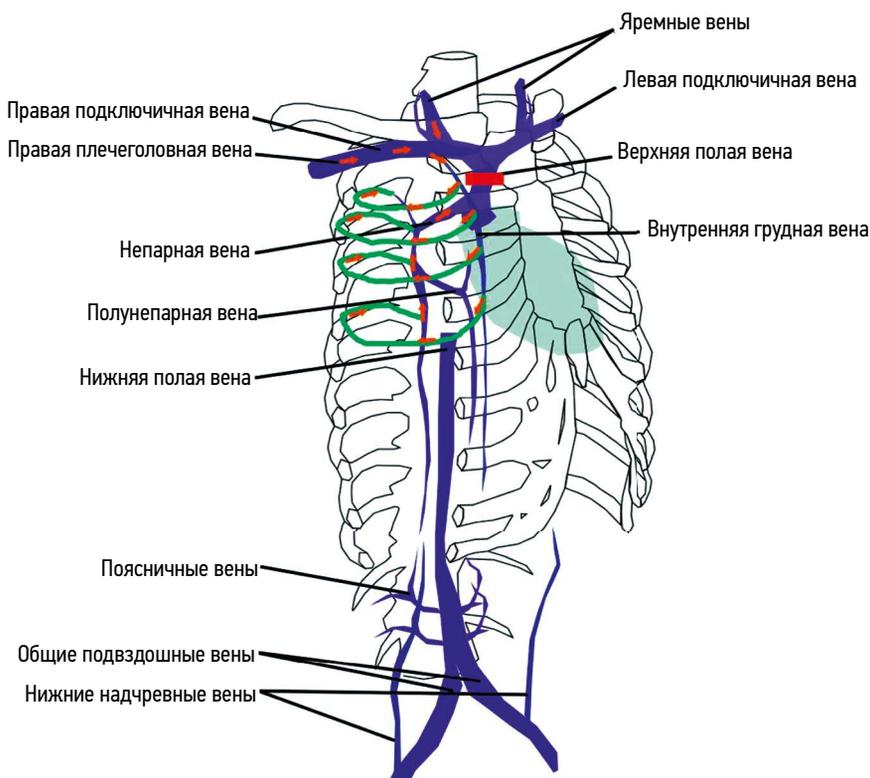
С другой стороны, закупорка ниже непарной вены препятствует оттоку крови из ВПВ в правое предсердие. В результате отток из верхней части туловища возможен только через внутренние грудные, межрёберные вены в систему нижней полой вены (НПВ), то есть с ретроградным заполнением правого предсердия (рис. 7).

Как и обструкция ниже непарной вены, закупорка на уровне непарной вены обычно сопровождается тяжёлой симптоматикой, поскольку в обоих случаях отсутствует возможность поступления крови через ВПВ, что требует коллатерального ретроградного дренирования через систему НПВ (рис. 8).



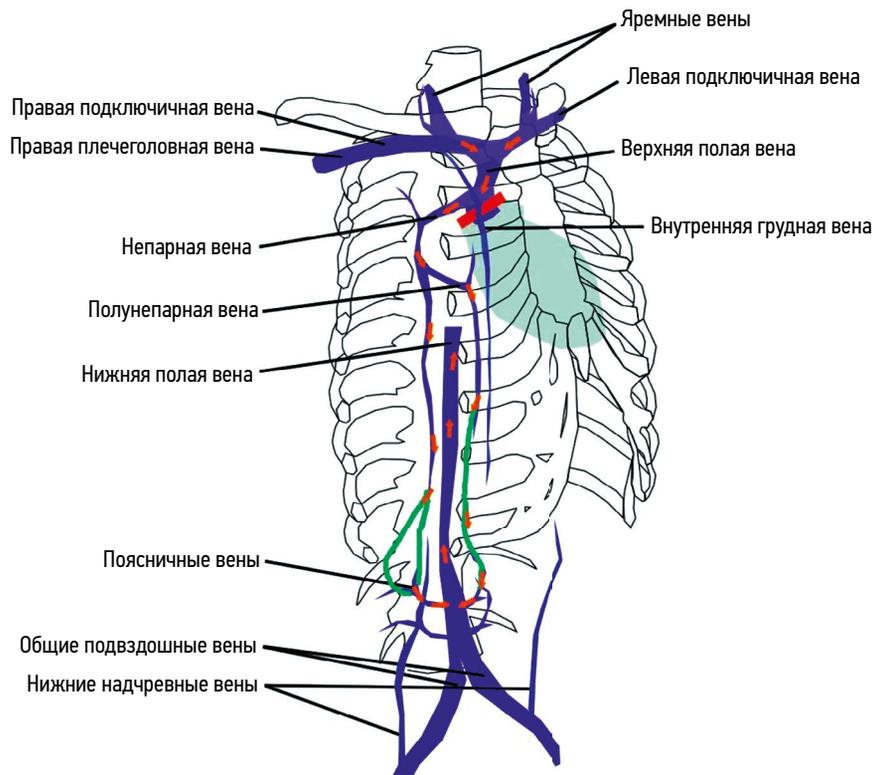
**Рис. 5.** Коллатеральное кровообращение при тромбозе верхней полой вены выше уровня отхождения непарной вены с вовлечением плечеголовных вен (рисунок создан автором статьи с использованием приложения Inkscape).

**Fig. 5.** Collateral circulation in SVC thrombosis above the level of the branch of the unpaired vein with involvement of brachial veins (picture created by the author articles using the Inkscape application).



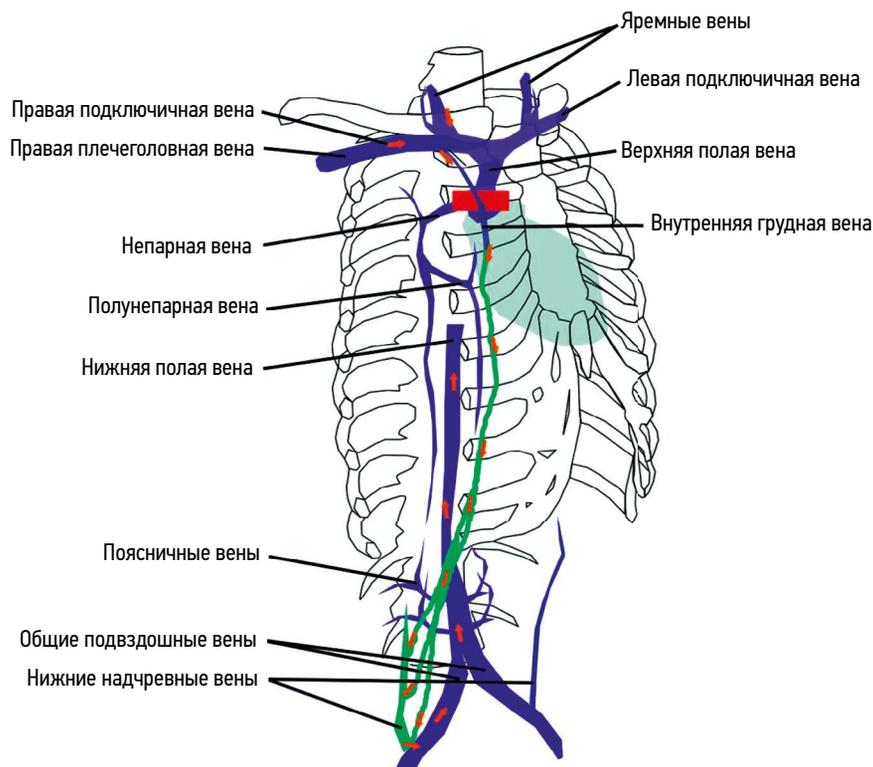
**Рис. 6.** Коллатеральное кровообращение при тромбозе верхней полой вены выше уровня отхождения непарной вены без вовлечения плечеголовных вен (рисунок создан автором статьи с использованием приложения Inkscape).

**Fig. 6.** Collateral circulation in SVC thrombosis above the level of branching of the unpaired vein without involvement of brachial veins (picture created by the author articles using the Inkscape application).



**Рис. 7.** Коллатеральное кровообращение при тромбозе верхней полой вены ниже уровня отхождения непарной вены (рисунок создан автором статьи с использованием приложения Inkscape).

**Fig. 7.** Collateral circulation in SVC thrombosis below the level of origin of the azygos vein (picture created by the author articles using the Inkscape application).



**Рис. 8.** Коллатеральное кровообращение при тромбозе верхней полой вены на уровне отхождения непарной вены (рисунок создан автором статьи с использованием приложения Inkscape).

**Fig. 8.** Collateral circulation in SVC thrombosis at the level of the branch of the unpaired vein (picture created by the author articles using the Inkscape application).

Помимо уровня обструкции ещё одним фактором, влияющим на симптоматику, является острота обструкции [1].

Уровень и степень стенозирования ВПВ определяют разнообразную клиническую картину, которая может быть как лёгкой (небольшой отёк лица и верхних конечностей), так и тяжёлой, вплоть до развития отёка гортани, языка, экзофтальма, судорог. Нарастание симптоматики обструкции ВПВ зависит от скорости, с которой происходят полная обструкция ВПВ и одновременное рекрутирование венозных коллатералей. У нашей пациентки симптомы развивались в течение 2 лет, что свидетельствует в пользу относительно доброкачественной этиологии, в отличие от, например, опухолевого поражения, когда скорость роста опухоли не даёт достаточного времени для развития коллатерального кровотока.

Наиболее ярко проявляет себя острое течение СВПВ, когда у больных могут выявляться отёк шеи (82–100%), одышка (54–83%), отёк верхних конечностей и/или верхней половины тела (38–75%), отёк лица (48–82%), боль в груди (15%), кашель (22–58%), расширение подкожных вен груди (38%), расширение яремных вен (27%), потеря веса (10–31%), парез диафрагмального нерва (16%), цианоз кожных покровов (13%), дисфагия (10–13%). Хроническое же течение синдрома малосимптоматично или даже бессимптомно в связи с развитием венозных коллатералей [13, 14].

В диагностике СВПВ решающее значение имеет инструментальное обследование — КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) (при наличии МРТ-совместимого СИЗУ) органов грудной клетки. При рентгенографии органов грудной клетки можно обнаружить расширение верхнего средостения, преимущественно вправо, и плевральный выпот [15]. Классической ультразвуковой диагностике ВПВ недоступна, так как скрыта грудиной и грудинными концами рёбер. Чреспищеводное ультразвуковое исследование, напротив, позволяет оценить состояние ВПВ, а также правых отделов сердца [16]. Наибольшей точностью и информативностью обладает рентгеноконтрастная венография, во время которой можно оценить коллатеральное кровообращение, что наглядно демонстрирует представленный случай.

Лечение синдрома ВПВ определяется тяжестью состояния пациента и давностью заболевания. Оставленный без внимания тромботический процесс способен распространиться на правые отделы сердца и нижнюю полую вену, что, безусловно, повышает риск неблагоприятного исхода. Консервативная терапия включает приём антикоагулянтов. Однако она зачастую не способна в полной мере устранить хронически протекающий синдром и препятствовать его рецидивированию. Хирургическое лечение состоит в эндоваскулярной экстракции электрода, тромболитисе и восстановлении просвета ВПВ с применением венопластики, стентирования или эндопротезирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый случай демонстрирует достаточно редкое проявление синдрома ВПВ как осложнения после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Учитывая сходство с недавно внедрённым в клиническую практику симптомом бендопноэ, СВПВ должен быть частью дифференциально-диагностического поиска для врачей различных специальностей, особенно при сопутствующей ХСН.

Показано, что сопутствующая коморбидность и отсутствие специфических жалоб, невнимание к признакам венозного застоя в системе верхней полой вены затрудняют диагностику врачом первого контакта, заставляя привлекать отоларингологов, невропатологов, врачей других специальностей. Также продемонстрировано верифицирующее значение методов контрастной венографии или мультиспиральной компьютерной томографии с учётом их высокой информативности и доступности. Таким образом, представленное клиническое наблюдение будет способствовать осторожности у врачей амбулаторного звена в отношении возможности обструкции верхней полой вены, в том числе у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Е.В. Паранина — анализ и интерпретация фактических данных, разработка концепции статьи, написание рукописи и редактирование; П.А. Лебедев — редактирование и написание рукописи, утверждение текста статьи; А.В. Якунина — получение фактических данных, общение с пациенткой; М.А. Елизаров — получение фактических данных; П.О. Паранин — анализ данных литературы, создание рисунков.  
**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенткой была подписана форма добровольного информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «CardioСоматика» (дата подписания 17.05.2023).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** E.V. Paranina — analysis and interpretation of evidence, conceptualization of the article, manuscript writing and editing; P.A. Lebedev — editing and manuscript writing, approval of the article text; A.V. Yakunina — obtaining evidence, communication with the patient; M.A. Elizarov — obtaining evidence; P.O. Parinin — literature data analysis, creating drawings.

**Funding source.** The study had no sponsorship.

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of personal medical information in anonymized form in the journal “CardioSomatics” (signing date 17.05.2023).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shah R.P., Bolaji O., Duhan S., et al. Superior Vena Cava Syndrome: An umbrella review // *Cureus*. 2023. Vol. 15, N. 7. P. e42227. doi: 10.7759/cureus.42227
- Zimetbaum P., Carroll B.J., Locke A.H., et al. Lead-related venous obstruction in patients with implanted cardiac devices: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79, N. 3. P. 299–308. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.017
- Locke A.H., Shim D.J., Burr J., et al. Lead-associated Superior Vena Cava Syndrome // *J Innov Card Rhythm Manag*. 2021. Vol. 12, N. 4. P. 4459–4465. doi: 10.19102/icrm.2021.120404
- Asif A., Salman L., Carrillo R.G., et al. Patency rates for angioplasty in the treatment of pacemaker-induced central venous stenosis in hemodialysis patients: results of a multi-center study // *Semin Dial*. 2009. Vol. 22, N. 6. P. 671–676. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00636.x
- Arora Y., Carrillo R.G. Lead-related superior vena cava syndrome: Management and outcomes // *Heart Rhythm*. 2021. Vol. 18, N. 2. P. 207–214. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.09.006
- Haddad M.M., Simmons B., McPhail I.R., et al. Comparison of covered versus uncovered stents for benign Superior Vena Cava (SVC) obstruction // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018. Vol. 41, N. 5. P. 712–717. doi: 10.1007/s00270-018-1906-3
- Mond H.G., Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 — a World Society of Arrhythmia's project // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011. Vol. 34, N. 8. P. 1013–1027. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x
- Raatikainen M.J.P., Arnar D.O., Merkely B., et al. Decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European society of cardiology countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association // *Europace*. 2017. Vol. 19, suppl 2. P. 1–90. doi: 10.1093/europace/eux258
- Chen J.C., Bongard F., Klein S.R. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome // *Am J Surg*. 1990. Vol. 160. P. 207–211. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80308-3
- Barakat K., Robinson N.M., Spurrell R.A. Transvenous pacing lead-induced thrombosis: a series of cases with a review of the literature // *Cardiology*. 2000. Vol. 9, N. 3. P. 142–148. doi: 10.1159/000007018
- Kokotsakis J., Chaudhry U.A., Tassopoulos D., et al. Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature // *J Cardiothorac Surg*. 2014. Vol. 9. P. 107. doi: 10.1186/1749-8090-9-107
- Thibodeau J.T., Drazner M.H. The role of the clinical examination in patients with heart failure // *JACC Heart Fail*. 2018. Vol. 6, N. 7. P. 543–551. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.005
- Mineo T.C., Ambrogi V., Nofroni I., et al. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients // *Ann Thorac Surg*. 1999. Vol. 68. P. 223–226. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00455-5
- Righini M., Aujesky D., Roy P., et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism // *Arch Intern Med*. 2004. Vol. 164, N. 22. P. 2483–2487. doi: 10.1001/archinte.164.22.2483
- Бурдули Н.М. Синдром верхней полой вены // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93, № 12. С. 61–63.
- Kim I.S., Shin H.K., Kang S.S., et al. Rescue of hemodynamic compromise in superior vena cava syndrome with transesophageal echocardiography // *Korean J Anesthesiol*. 2013. Vol. 65, N. 3. P. 273–275. doi: 10.4097/kjae.2013.65.3.273

## REFERENCES

- Shah RP, Bolaji O, Duhan S, et al. Superior Vena Cava Syndrome: An umbrella Review. *Cureus*. 2023;15(7):e42227. doi: 10.7759/cureus.42227
- Zimetbaum P, Carroll BJ, Locke AH, et al. Lead-related venous obstruction in patients with implanted cardiac devices: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(3):299–308. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.017
- Locke AH, Shim DJ, Burr J, et al. Lead-associated Superior Vena Cava Syndrome. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2021;12(4):4459–4465. doi: 10.19102/icrm.2021.120404
- Asif A, Salman L, Carrillo RG, et al. Patency rates for angioplasty in the treatment of pacemaker-induced central venous stenosis in hemodialysis patients: results of a multi-center study. *Semin Dial*. 2009;22(6):671–676. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00636.x
- Arora Y, Carrillo RG. Lead-related superior vena cava syndrome: Management and outcomes. *Heart Rhythm*. 2021;18(2):207–214. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.09.006
- Haddad MM, Simmons B, McPhail IR, et al. Comparison of covered versus uncovered stents for benign Superior Vena Cava (SVC) obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(5):712–717. doi: 10.1007/s00270-018-1906-3
- Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 — a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):1013–1027. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x
- Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. Decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European society of cardiology countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl 2):1–90. doi: 10.1093/europace/eux258
- Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg*. 1990;160:207–211. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80308-3
- Barakat K, Robinson NM, Spurrell RA. Transvenous pacing lead-induced thrombosis: a series of cases with a review of the literature. *Cardiology*. 2000;9(3):142–148. doi: 10.1159/000007018
- Kokotsakis J, Chaudhry UA, Tassopoulos D, et al. Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:107. doi: 10.1186/1749-8090-9-107
- Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):543–551. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.005
- Mineo TC, Ambrogi V, Nofroni I, et al. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:223–226. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00455-5
- Righini M, Aujesky D, Roy P, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2483–2487. doi: 10.1001/archinte.164.22.2483

15. Burduli NM. Superior vena cava syndrome. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(12):61–63.

16. Kim IS, Shin HK, Kang SS, et al. Rescue of hemodynamic compromise in superior vena cava syndrome with transesophageal

echocardiography. *Korean J Anesthesiol*. 2013;65(3):273–275. doi: 10.4097/kjae.2013.65.3.273

## ОБ АВТОРАХ

\* **Паранина Елена Владимировна**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159;  
ORCID: 0000-0001-7021-4061;  
eLibrary SPIN: 9256-8661;  
e-mail: eles77@list.ru

**Лебедев Пётр Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3501-2354;  
eLibrary SPIN: 8085-3904;  
e-mail: palebedev@yahoo.com

**Якунина Альбина Викторовна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0002-7996-5213;  
eLibrary SPIN: 3477-8758;  
e-mail: a.v.yakunina@samsmu.ru

**Елизаров Максим Александрович**;  
ORCID: 0000-0002-0520-7268;  
e-mail: maksim.elizarov@mail.ru

**Паранин Павел Олегович**;  
ORCID: 0009-0000-3990-8241;  
eLibrary SPIN: 2902-7646;  
e-mail: paranin.po@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Elena V. Paranina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), associate professor;  
address: 159 Tashkentskaya str., 443095 Samara, Russia;  
ORCID: 0000-0001-7021-4061;  
eLibrary SPIN: 9256-8661;  
e-mail: eles77@list.ru

**Petr A. Lebedev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;  
ORCID: 0000-0003-3501-2354;  
eLibrary SPIN: 8085-3904;  
e-mail: palebedev@yahoo.com

**Albina V. Yakunina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), associate professor;  
ORCID: 0000-0002-7996-5213;  
eLibrary SPIN: 3477-8758;  
e-mail: a.v.yakunina@samsmu.ru

**Maxim A. Elizarov**, MD;  
ORCID: 0000-0002-0520-7268;  
e-mail: maksim.elizarov@mail.ru

**Pavel O. Paranin**, MD;  
ORCID: 0009-0000-3990-8241;  
eLibrary SPIN: 2902-7646;  
e-mail: paranin.po@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631709>

# Клинический случай развития синдрома такоцубо с транзиторной обструкцией выходного тракта левого желудочка

Д.С. Мазнев, Д.С. Евдокимов, Е.Д. Евдокимова

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

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Современные данные расширили наши представления о патогенетических механизмах и клинико-лабораторных данных, возникающих при синдроме такоцубо (СТ), но, несмотря на это, его своевременная диагностика и лечение вызывают трудности. Все пациенты на начальном этапе ведутся по протоколу острого коронарного синдрома с рабочим диагнозом «инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий», однако лечение внутригоспитальных осложнений при СТ имеет свои ограничения и особенности.

**Описание клинического случая.** В статье приводится описание клинического наблюдения СТ с классическим апикальным баллонированием верхушки левого желудочка, развившегося без явного стрессорного фактора, что встречается довольно редко, осложнившегося развитием кардиогенного шока (КШ) и транзиторной обструкцией выходного тракта левого желудочка (ОВТЛЖ), которая, по некоторым данным, возникает примерно у четверти пациентов. Кардиогенный шок у пациентов с СТ представляет собой жизнеугрожающее осложнение и серьёзную терапевтическую проблему, особенно когда КШ сочетается с наличием динамической ОВТЛЖ. При таком сочетании единственным терапевтическим вариантом остаётся механическая поддержка кровообращения, однако в данном клиническом примере для стабилизации гемодинамики у пациентки использовались низкие дозы добутамин с хорошим терапевтическим эффектом.

**Заключение.** В заключение можно сказать, что представленный случай в очередной раз подчёркивает необходимость дальнейшего исследования не только механизмов развития ОВТЛЖ при СТ, но и разработки стандартизированных подходов лечения данных пациентов в остром периоде заболевания.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо; обструкция выходного тракта левого желудочка; кардиомиопатия.

## Для цитирования:

Мазнев Д.С., Евдокимов Д.С., Евдокимова Е.Д. Клинический случай развития синдрома такоцубо с транзиторной обструкцией выходного тракта левого желудочка // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. 254–263. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631709>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631709>

# Takotsubo syndrome with transient obstruction of the left ventricle outflow tract: A case report

Dmitrii S. Maznev, Dmitrii S. Evdokimov, Ekaterina D. Evdokimova

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

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Modern data have expanded our understanding of the pathogenetic mechanisms and clinical and laboratory findings in a patient with Takotsubo syndrome (TS). Nonetheless, its timely diagnosis and treatment remain challenging. All patients are initially treated according to the acute coronary syndrome protocol, with a "working" diagnosis of myocardial infarction without an obstructive lesion in the coronary arteries. However, the treatment of in-hospital complications of TS has its limitations and specific features.

**CLINICAL CASE DESCRIPTION:** Herein, we have reported a case of TS that presented with the classic apical ballooning of the left ventricular apex, which had developed without an obvious stress factor, which is quite rare. The disease was complicated by the development of cardiogenic shock (CGS) and transient obstruction of the left ventricular outflow tract (LVOTO), which reportedly occurs in about 25% of the patients. CGS in patients with TS is a life-threatening complication and a challenging therapeutic problem, especially when it is also associated with a dynamic LVOTO. In such conditions, the only therapeutic option is mechanical circulatory support. However, in our patient, low doses of dobutamine were used to stabilize the patient's hemodynamics. This treated produced a good therapeutic effect.

**CONCLUSION:** Our case report findings emphasize the need for further research into the mechanisms of LVOTO development in TS, as well as the development of standardized approaches for the treatment of such patients in the acute phase of the disease.

**Keywords:** Takotsubo syndrome; left ventricular outflow tract obstruction; cardiomyopathy.

## To cite this article:

Maznev DS, Evdokimov DS, Evdokimova ED. Takotsubo syndrome with transient obstruction of the left ventricle outflow tract: A case report. *CardioSomatics*. 2024;15(3):254–263. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS631709>

Received: 06.05.2024

Accepted: 19.08.2024

Published online: 30.08.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ) представляет собой острую обратимую сердечную недостаточность с транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), которая, по клиническим данным и результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, напоминает острый коронарный синдром (ОКС), преимущественно с элевацией сегмента *ST* [1].

Как известно, у большинства пациентов триггером для развития СТ является стресс, возникающий на фоне отрицательных или положительных эмоциональных реакций на различные жизненные ситуации, однако, по данным литературы, в 11–28% случаев не удаётся установить тот или иной пусковой фактор, вызвавший развитие заболевания [1, 2].

Осложнения в остром периоде СТ развиваются не столь редко, как считалось долгое время [1]. Согласно данным литературы, такие потенциально жизнеугрожающие осложнения, как острая сердечная недостаточность (ОСН), кардиогенный шок (КШ), нарушения ритма и проводимости, в острый период СТ описаны в 20,4–45% случаев [3], а уровень госпитальной летальности колеблется от 1 до 8,7% [3, 4]. Кардиогенный шок при СТ развивается у 6–20% пациентов [3] и повышает вероятность госпитальной смертности в шесть и более раз [5]. Развитие КШ при СТ связано с транзиторной систолической дисфункцией ЛЖ, возникновением в ряде случаев динамической обструкции выходного тракта ЛЖ (ОВТЛЖ) и тяжёлой митральной регургитации, а также с комбинацией этих факторов [5, 6]. Транзиторная ОВТЛЖ, по данным литературы, встречается у 7–25% пациентов с СТ [7–9]. Обструкция выходного тракта ЛЖ определяется при градиенте >30 мм рт. ст. и обычно считается гемодинамически значимой, если градиент превышает 50 мм рт. ст. [9].

В данной работе представлен клинический случай СТ с классическим апикальным баллонированием верхушки левого желудочка, развившегося без явного стрессорного фактора, что встречается довольно редко, осложнившегося развитием кардиогенного шока и транзиторной ОВТЛЖ.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ч., 76 лет, поступила в экстренном порядке в приёмный покой клиники с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром с подъёмом сегмента *ST* от 10.02.2024 г., осложнённый развитием кардиогенного шока». На момент поступления сбор жалоб и анамнеза был невозможен по причине тяжести состояния больной, однако со слов бригады скорой помощи стало известно, что у пациентки в магазине ориентировочно в 11:30 внезапно появились жалобы на резкую слабость, тошноту, чувство нехватки воздуха, потемнение в глазах, интенсивную сжимающую боль за грудиной без иррадиации. Скорую помощь вызвали сотрудники магазина.

## Физикальная диагностика

На момент осмотра бригадой скорой помощи сознание больной было спутанное, артериальное давление 70/45 мм рт. ст., пульс ритмичный, 100 уд/мин, сатурация 96%. Была начата интенсивная терапия, и пациентку транспортировали в ближайший городской стационар. На момент поступления в приёмный покой пациентка находилась в крайне тяжёлом состоянии, заторможена, кожный покров и видимые слизистые чистые, отмечался акроцианоз. Отёков нет. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. на обеих руках на фоне инотропной поддержки дофамином 5 мкг/мл/ч. Пульс 92 уд/мин, ритмичный. Тоны сердца глухие, ритмичные, аускультативно на аортальном клапане выслушивается систолический шум. Частота дыхательных движений 22/мин, дыхание жёсткое, хрипов нет. В остальном при осмотре особенностей выявлено не было.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: синусовый ритм с частотой 92/мин, одиночные желудочковые экстрасистолы, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента *ST* в отведениях  $V_2$ – $V_4$  (рис. 1).

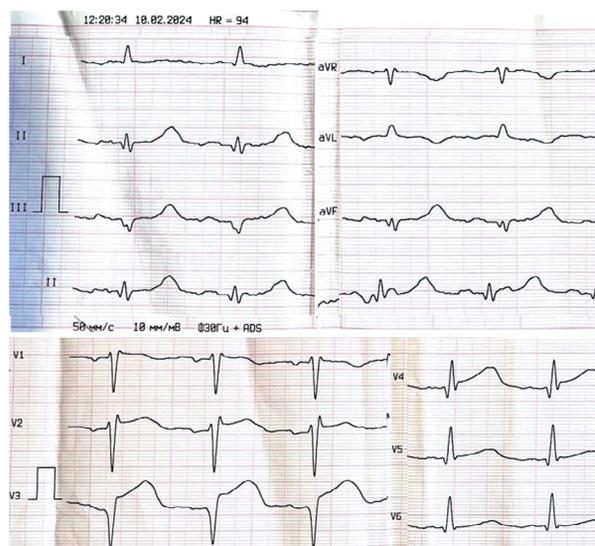


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении.  
Fig. 1. ECG on admission.

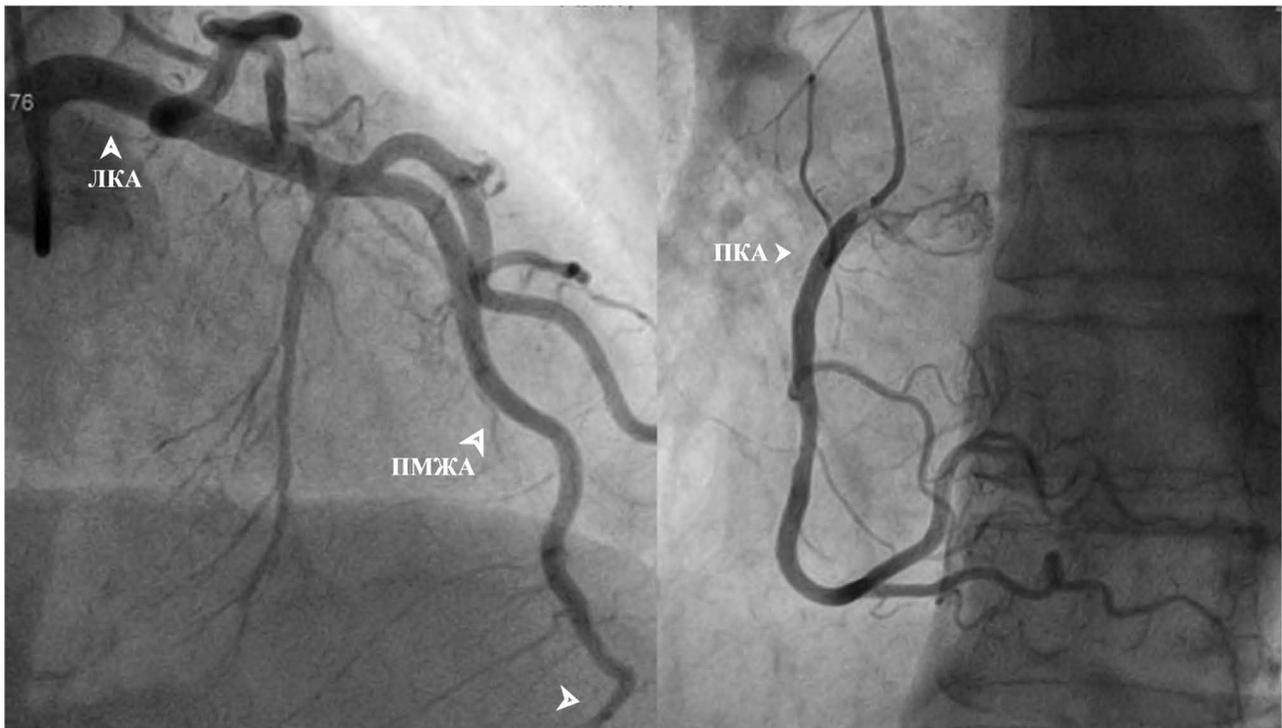
## Диагноз

Диагноз ОКС был подтверждён, поэтому пациентка сразу была транспортирована в рентгенохирургическую операционную для выполнения коронарографии (КАГ).

По данным КАГ (рис. 2) в передней межжелудочковой артерии был выявлен мышечный мост в дистальной трети, стенозирующий артерию в диастолу до субокклюзии, остальные артерии без значимых изменений.

## Динамика и исходы

Учитывая несоответствие между клиническим состоянием пациентки и данными КАГ, была одновременно выполнена вентрикулография: акинезия всех верхушечных



**Рис. 2.** Результат коронарографии. Стрелка слева внизу указывает на место мышечного мостика.

*Примечание.* ЛКА — левая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

**Fig. 2.** Coronary angiography result. The arrow at the bottom left indicates the place of the muscular bridge.

*Note.* ЛКА — left coronary artery, ПМЖА — anterior interventricular artery, ПКА — right coronary artery.

сегментов ЛЖ. По окончании КАГ пациентка была направлена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего дообследования и интенсивной терапии. В день поступления была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 40%, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ — 17 мм, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) — 18 мм, акинезия всех верхушечных сегментов ЛЖ с баллонированием

верушки, передне-систолическое движение створки митрального клапана, митральная регургитация II ст., максимальный градиент на выходном тракте ЛЖ — 185 мм рт. ст. (рис. 3, 4).

К моменту окончания ЭхоКГ-исследования были получены результаты лабораторного исследования. В клиническом анализе крови — незначительное повышение уровня лейкоцитов до  $9,09 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ),



**Рис. 3.** Эхокардиография при поступлении (слева — диастола левого желудочка, справа — систола).

*Примечание.* ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЗС — задняя стенка левого желудочка.

**Fig. 3.** Echocardiography upon admission (left — left ventricular diastole, right — systole).

*Note.* ЛЖ — left ventricle, ЛП — left atrium, ЗС — posterior wall of the left ventricle.

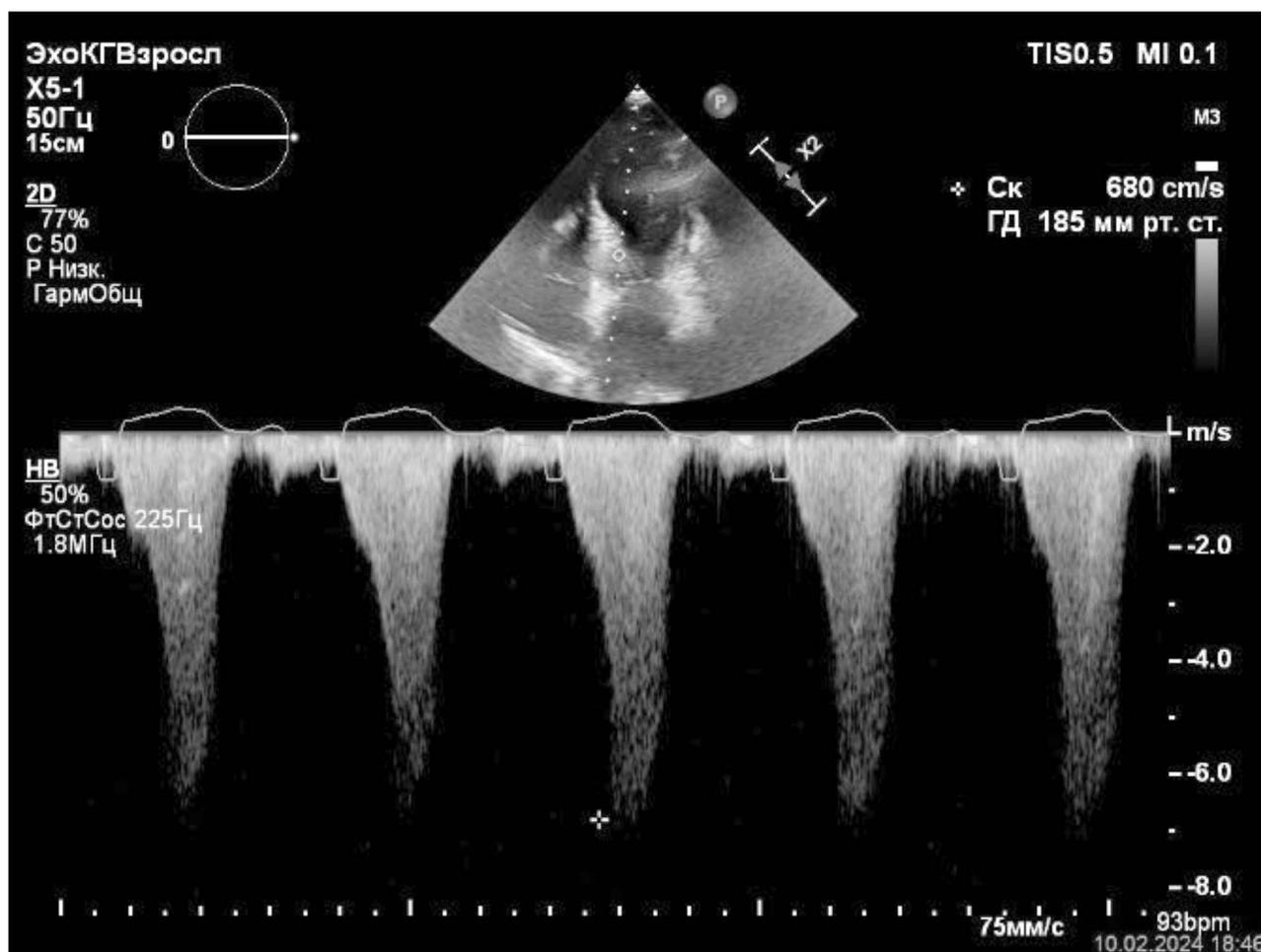


Рис. 4. Эхокардиография при поступлении: градиент на выходном тракте левого желудочка.  
Fig. 4. Echocardiography on admission: left ventricular outflow tract gradient.

нейтрофилов до  $6,52 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $2-5,5 \times 10^9/\text{л}$ ), в остальном всё в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови был несколько повышен уровень аспаратаминотрансферазы до 67 (норма — 5–34 Ед/л), аланинаминотрансферазы до 59 (норма — 0–55 Ед/л), мочевины до 15,1 (норма — 2,5–7,2 ммоль/л), креатинина до 119 (норма — 50–98 мкмоль/л) и отмечалось соответствующее снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, до  $38,17 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ , а уровень общего холестерина составил 4,07 ммоль/л. Нормализация показателей наступила к девятому дню госпитализации. В динамике на фоне терапии, по данным липидограммы от 19.02, уровень общего холестерина составил 2,85 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 1,39 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности — 1 ммоль/л, триглицеридов — 0,94 ммоль/л. В общем анализе мочи и коагулограмме клинически значимых изменений не наблюдалось. Уровень тропонина I от 10.02 — 15918,8 (норма — 0–26 пг/мл).

По данным рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений выявлено не было. Учитывая результат КАГ, данные ЭхоКГ и полученные лабораторные показатели, состояние было расценено как ишемическая

болезнь сердца, острый инфаркт миокарда 2-го типа в области верхушки ЛЖ от 10.02.2024 г., гипертрофическая кардиомиопатия с ОВТЛЖ.

На фоне проводимого лечения в отделении кардиореанимации КШ купирован, гемодинамика стабилизирована ко вторым суткам госпитализации, и пациентка была переведена в отделение кардиологии для дообследования и подбора оптимальной терапии.

При дополнительном расспросе стало известно, что наследственность неотягощена, вредные привычки пациентка отрицала, сопутствующие заболевания, ранее перенесённые травмы и операции, постоянную терапию отрицала, аллергоанамнез и эпиданамнез спокойные. В гинекологическом анамнезе два кесарева сечения без осложнений, аллергологический анамнез спокойный, эпидемиологический — без особенностей. Ранее повышение АД выше 130/80 мм рт. ст. отрицает, переносимость привычных физических нагрузок была удовлетворительной, боль в грудной клетке и чувство нехватки воздуха 10.02.24 г. возникли впервые.

В отделении кардиологии пациентка получала эналаприл 5 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки, амлодипин 2,5 мг в сутки, спиронолактон 25 мг в сутки,

аспирин+клопидогрел, аторвастатин 80 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки, также были выполнены дообследования. По данным ЭхоКГ в динамике от 12.02: ФВ ЛЖ 46%, толщина МЖП 14,5 мм, толщина ЗС ЛЖ 14,5 мм, ЛЖ асимметрично гипертрофирован, на фоне пробы Вальсальвы признаки динамической ОВТЛЖ с умеренным ростом градиентов ( $V_{\max}$  — 3,5 м/с,  $dP_{\max}$  — 48 мм рт. ст.), акинезия всех верхушечных сегментов и срединного сегмента МЖП. При этом при выполнении третьего ЭхоКГ-исследования на десятые сутки госпитализации (рис. 5–7) зон нарушения локальной сократимости выявлено не было, ФВ ЛЖ выросла до 61%, глобальная деформация ЛЖ снижена до -16%, МЖП — 15 мм, ЗС ЛЖ — 13–15 мм, передне-систолическое движение створки митрального клапана не отмечалось, так же как и признаков ОВТЛЖ.

На плановой ЭКГ в динамике от 14.02 (рис. 8) — ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 76 уд/мин, острая стадия Q-инфаркта миокарда передней и боковой стенки ЛЖ, закономерная динамика (выраженная фрагментация комплекса QRS, снижение вольтажа зубца R в отведениях  $V_5$ – $V_6$ , II, III, aVF, комплекс по типу QS в отведениях  $V_2$ – $V_4$ ), удлинение скорректированного интервала QT до 490 мс.

Динамика тропонина I была следующей: 15918,8 (от 10.02) → 6797,3 (от 12.02) → 2795,3 (от 13.02) → 93,1 (от 19.02) (норма — 0–26 пг/мл).

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий от 22.02 были выявлены диффузные атеросклеротические изменения, стеноз правой общей сонной артерии — 61% по площади, правой внутренней сонной артерии — 45–50% по площади и 35–40% по диаметру, левой общей сонной артерии — 35–40% по площади, левой внутренней сонной артерии — 45% по диаметру. Суточное мониторирование ЭКГ от 22.02 не выявило значимых нарушений ритма и проводимости, за всё время

наблюдения регистрировался синусовый ритм со средней частотой сокращения сердца 72/мин.

Таким образом, учитывая клиническую картину (чувство нехватки воздуха, внезапно возникшая сжимающая боль за грудиной), данные ЭКГ (элевация сегмента ST в отведениях  $V_2$ – $V_4$ , удлинение скорректированного интервала QT до 490 мс), результат КАГ (отсутствие значимого поражения коронарных артерий), обратимость дисфункции ЛЖ по ЭхоКГ (исходно ФВ ЛЖ — 40%, ЗС ЛЖ — 17 мм, МЖП — 18 мм, акинезия всех верхушечных сегментов ЛЖ с баллонированием верхушки, передне-систолическое движение митрального клапана, максимальный градиент ВТЛЖ 186 мм рт. ст. → на десятые сутки ФВ 61%, отсутствие зон нарушения локальной сократимости и отсутствие ОВТЛЖ), диагнозы «инфаркт миокарда 2-го типа» и «гипертрофическая кардиомиопатия» были сняты, ухудшение состояния пациентки было обусловлено развитием синдрома такоцубо с транзиторной ОВТЛЖ от 10.02.24 г., осложнённого развитием кардиогенного шока.

На фоне расширения двигательного режима в пределах кардиологического отделения ангинозные боли не рецидивировали, АД 120/70 мм рт. ст., явлений сердечной и дыхательной недостаточности не отмечалось. При выписке пациентке была рекомендована следующая терапия: Тромбо АСС 100 мг, бисопролол 5 мг утром, эналаприл по 10 мг два раза в сутки, верошпирон 25 мг, пантопразол 20 мг в день в течение месяца, амлодипин 5 мг вечером, аторвастатин 20 мг в сутки.

## Прогноз

После перенесённого СТ прогноз у пациентов не столь благоприятный, как считалось ранее [3]. Отдалённая летальность лиц, перенёсших СТ, по данным литературы, составляет 5,6% в год, частота основных сердечно-сосудистых осложнений за этот период — 9,9%,



Рис. 5. Эхокардиография на десятые сутки госпитализации (слева — диастола левого желудочка, справа — систола).

Примечание. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Fig. 5. Echocardiography on the 10th day of hospitalization (left — left ventricular diastole, right — systole).

Note. ЛЖ — left ventricle, ЛП — left atrium, ПЖ — right ventricle, ПП — right atrium.

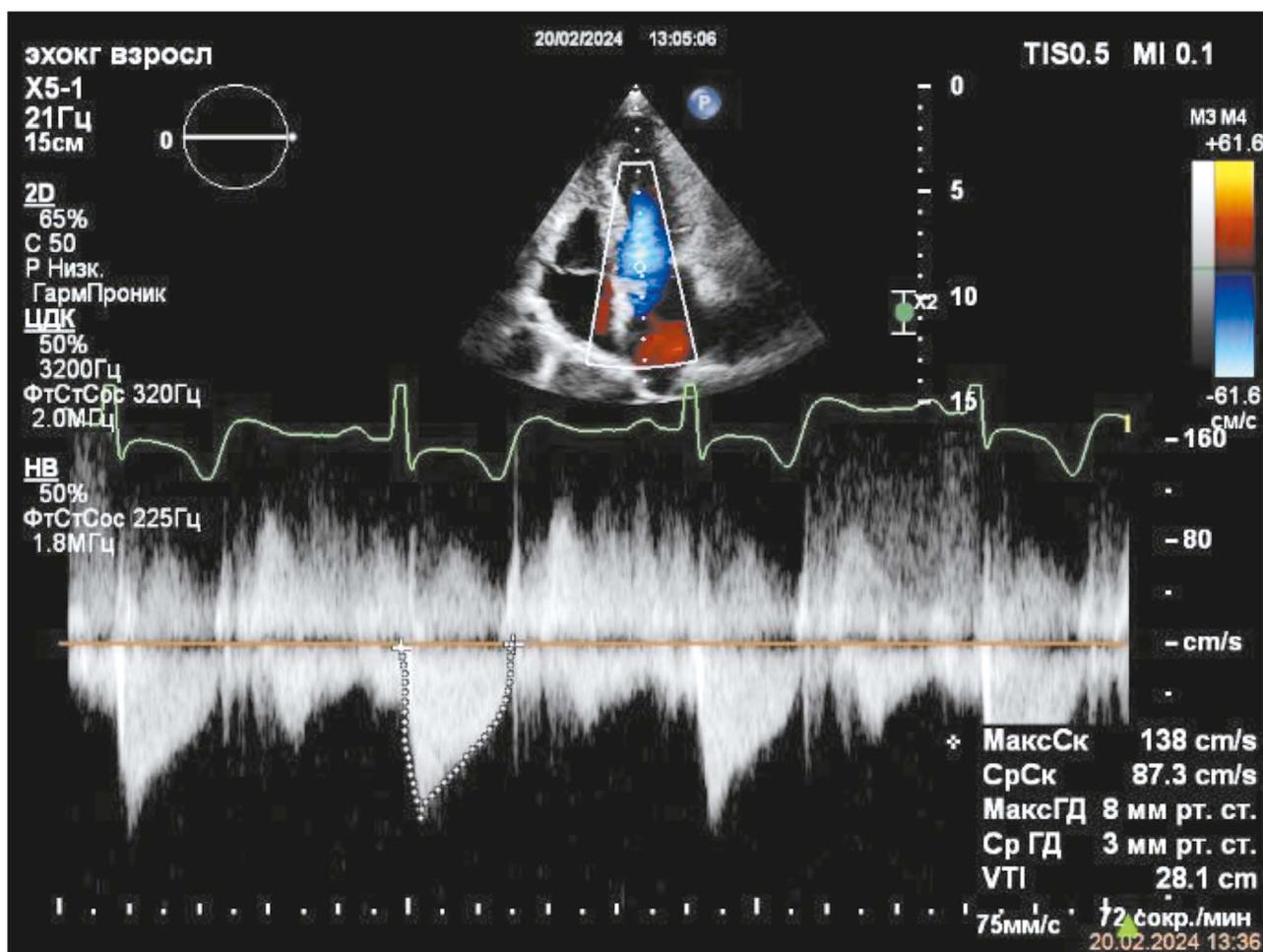


Рис. 6. Эхокардиография на десятые сутки госпитализации: градиент на выходном тракте левого желудочка.  
 Fig. 6. Echocardiography on the 10th day of hospitalization: gradient along the left ventricular outflow tract.

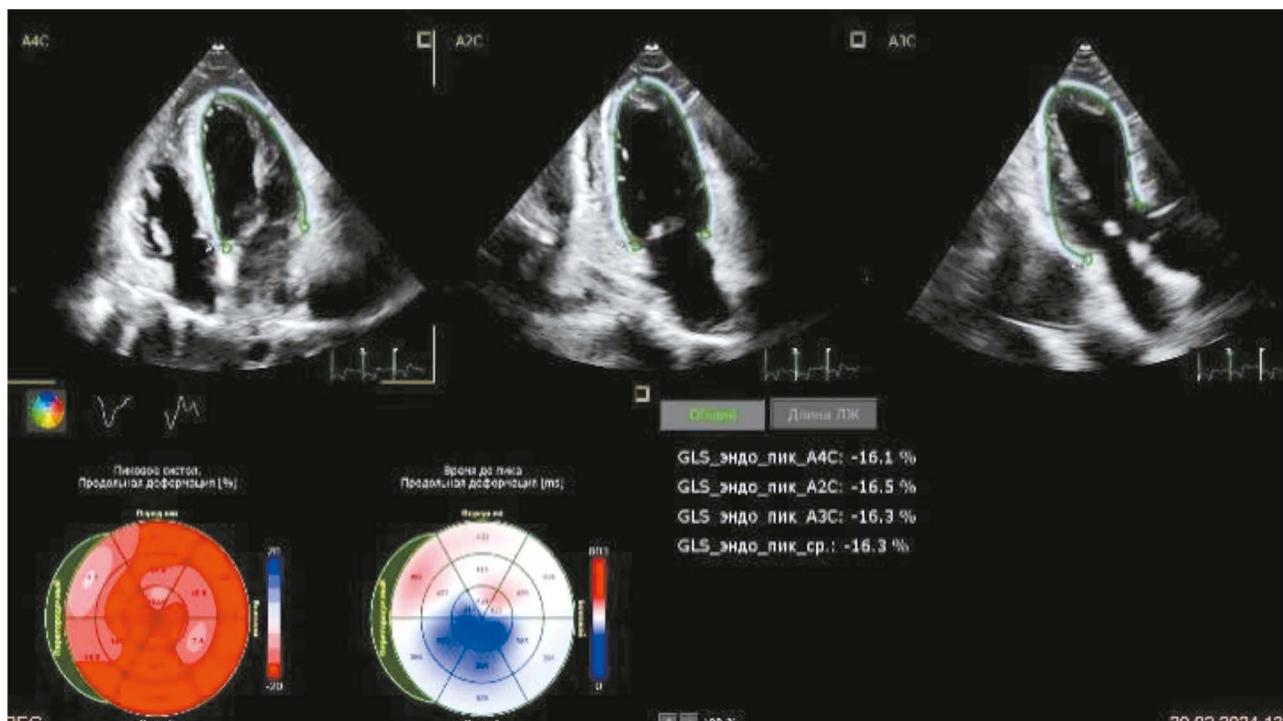
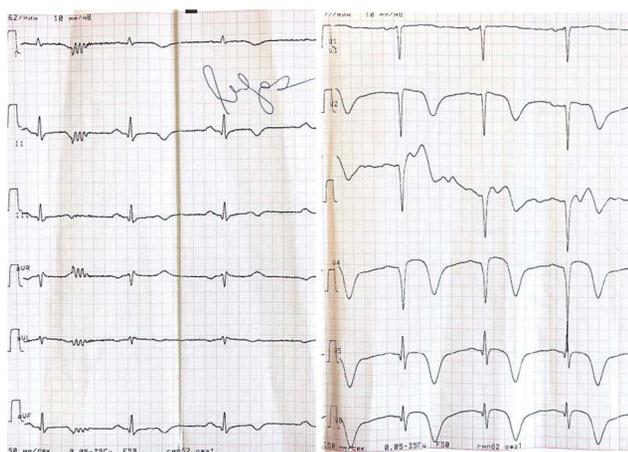


Рис. 7. Эхокардиография на десятые сутки госпитализации: показатели глобальной деформации левого желудочка.  
 Fig. 7. Echocardiography on the 10th day of hospitalization: indicators of global left ventricular strain.



**Рис. 8.** Плановая электрокардиограмма в динамике от 14.02.  
**Fig. 8.** Scheduled electrocardiogram in dynamics from 14.02.

а рецидив заболевания в сроки от 1 до 5 лет развивается у 4,7–11,4% больных [3]. В целом у пациентов с СТ отдалённые результаты сопоставимы с таковыми у лиц, перенёвших ОКС, соответствующего возраста и пола [3].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиогенный шок у пациентов с СТ представляет собой жизнеугрожающее осложнение и серьёзную терапевтическую проблему, особенно когда КШ сочетается с наличием динамической ОВТЛЖ [6]. К примеру, в исследовании R. Citro и соавт. 2014 года, в котором проводился анализ течения СТ у 227 пациентов, была выявлена взаимосвязь между наличием ОВТЛЖ и риском развития ОСН, КШ и внутрибольничной смерти [10].

Несмотря на то, что ОВТЛЖ при СТ, по некоторым данным, возникает примерно у четверти пациентов, механизм её развития до конца не ясен. Предполагается, что при развитии транзиторной апикальной а-/дискинезии верхушки ЛЖ вследствие влияния на миокард избыточного уровня катехоламинов и компенсаторного базального гиперкинеза возникает изменение геометрии ЛЖ, приводящее к эффекту сужения ВТЛЖ в середине и конце систолы, ускорению кровотока через ВТЛЖ, способствующим возникновению эффекта Вентури и передне-систолическому движению створок митрального клапана, что, в свою очередь, способствует развитию ОВТЛЖ [7, 11].

Согласно данным литературы, факторами риска развития ОВТЛЖ при СТ являются пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, ранее существовавшей сигмовидной МЖП и передне-систолического движения створок митрального клапана [8]. Интересные данные представлены в работе M.V. Sherrid с соавт. 2020 года [12], авторы которой обследовали 44 пациента с СТ и ОВТЛЖ и обнаружили, что такие морфологические особенности, характерные для гипертрофической кардиомиопатии, как утолщение МЖП, удлинённая передняя створка митрального

клапана и увеличение расстояния коаптации митрального клапана к задней стенке ЛЖ, наблюдались у анализируемых лиц до развития СТ. На основании этих результатов было высказано предположение, что СТ с ОВТЛЖ может представлять собой клинический фенотип гипертрофической кардиомиопатии с динамической обструкцией ЛЖ вследствие стресса [12].

В представленном случае оценить наличие вышеуказанных изменений до развития СТ не представляется возможным ввиду отсутствия результатов исследования. Однако, несмотря на то, что к десятым суткам госпитализации сократимость ЛЖ восстановилась и отсутствовала ОВТЛЖ, толщина МЖП и ЗС ЛЖ составляла 15 мм, при том, что, со слов пациентки, ранее она не отмечала повышение АД более 130/80 мм рт. ст. Помимо того, что у пациентки выявлено утолщение стенок ЛЖ при отсутствии явных на то причин, она ещё и относилась к довольно пожилой когорте больных, а как указывалось выше, это также является фактором риска развития ОВТЛЖ при СТ.

Помимо изменения гемодинамики при сочетании СТ и ОВТЛЖ неблагоприятное течение заболевания, вероятно, связано ещё и с тем, что из-за отсутствия рандомизированных клинических исследований на сегодняшний день не существует установленных рекомендаций по лечению СТ [7], есть лишь данные, основанные на клиническом опыте, и мнения экспертов [6].

Как известно, использование инотропов не рекомендуется при наличии ОВТЛЖ, особенно при СТ. Кроме того, активная инфузионная терапия невозможна при наличии отёка лёгких, а диуретическая терапия или приём нитратов могут усугубить ОВТЛЖ. Назначение бета-блокаторов также ограничено на фоне КШ, учитывая их гипотензивный и отрицательный инотропный эффект. В таких случаях единственным терапевтическим вариантом остаётся механическая поддержка кровообращения [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном случае для стабилизации гемодинамики у пациентки использовались низкие дозы добутамина, которые не имели неблагоприятного влияния, несмотря на сочетание СТ и ОВТЛЖ, однако объяснения этому в литературе мы не нашли.

Таким образом, можно утверждать, что представленный случай в очередной раз подчёркивает необходимость дальнейшего исследования не только механизмов развития ОВТЛЖ при СТ, но и разработки стандартизированных подходов лечения данных пациентов в остром периоде заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.С. Мазнев — разработка концепции статьи, получение и сбор данных, редактирование и написание текста

статьи; Д.С. Евдокимов — сбор и обработка материалов, написание текста статьи, обзор литературы; Е.Д. Евдокимова — сбор и обработка материалов, написание текста и оформление статьи.

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных от 22.02.24 г.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** D.S. Maznev — development of the article concept, obtaining and collecting data, editing and writing the article text; D.S. Evdokimov — collection and processing of materials, writing the article text, literature review; E.D. Evdokimova — collection and processing of materials, writing the text and design of the article.

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

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

**Consent for publication.** The authors received the written consent of the patient's legal representatives for the publication of medical data dated 22.02.2024.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, N. 22. P. 2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 3S. С. 108–119. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
- 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. 120–128. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994
- 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. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
- Methvin L., Liu S.D., Dodge S.E., Gilstrap L.G. Opposing forces of cardiogenic shock: left ventricular outflow obstruction, severe mitral regurgitation, and left ventricular dysfunction in Takotsubo cardiomyopathy // *ESC Heart Fail*. 2022. Vol. 9, N. 4. P. 2719–2723. doi: 10.1002/ehf2.13936
- Benak A., Sramko M., Janek B., et al. Successful treatment of cardiogenic shock due to takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction and acute mitral regurgitation by impella CP // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N. 3. P. e23168. doi: 10.7759/cureus.23168

## REFERENCES

- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
- Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):120–128. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994

- Di Vece D., Silverio A., Bellino M., et al. Dynamic left intraventricular obstruction phenotype in Takotsubo syndrome // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N. 15. P. 3235. doi: 10.3390/jcm10153235
- Ratwate S., Yiannikas J. Case report: A patient with transient sigmoid septum in Takotsubo syndrome with left ventricular outflow tract obstruction // *J Cardiol Cases*. 2021. Vol. 24, N. 6. P. 272–275. doi: 10.1016/j.jccase.2021.04.020
- Citro R., Bellino M., Merli E., et al. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy and Takotsubo syndrome: How to deal with left ventricular ballooning? // *J Am Heart Assoc*. 2023. Vol. 12, N. 21. P. e032028. doi: 10.1161/JAHA.123.032028
- Citro R., Rigo F., D'Andrea A., et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014. Vol. 7, N. 2. P. 119–129. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020
- Mele M., Pepe M., Maggi A., et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy followed by left ventricle outflow tract obstruction: A dangerous relay race // *J Cardiol Cases*. 2019. Vol. 20, N. 2. P. 61–64. doi: 10.1016/j.jccase.2019.04.001
- Sherrid M.V., Riedy K., Rosenzweig B., et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with Takotsubo syndrome // *Am J Cardiol*. 2020. Vol. 125, N. 11. P. 1700–1709. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.013

- Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MY. Takotsubo Syndrome: Contemporary views on the pathogenesis, prevalence and prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598–604. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
- Methvin L, Liu SD, Dodge SE, Gilstrap LG. Opposing forces of cardiogenic shock: left ventricular outflow obstruction, severe mitral regurgitation, and left ventricular dysfunction in Takotsubo cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2719–2723. doi: 10.1002/ehf2.13936
- Benak A, Sramko M, Janek B, et al. Successful treatment of cardiogenic shock due to Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction and acute mitral regurgitation by impella CP. *Cureus*. 2022;14(3):e23168. doi: 10.7759/cureus.23168

7. Di Vece D, Silverio A, Bellino M, et al. Dynamic left intraventricular obstruction phenotype in Takotsubo syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(15):3235. doi: 10.3390/jcm10153235
8. Ratwatte S, Yiannikas J. Case report: A patient with transient sigmoid septum in takotsubo syndrome with left ventricular outflow tract obstruction. *J Cardiol Cases*. 2021;24(6):272–275. doi: 10.1016/j.jccase.2021.04.020
9. Citro R, Bellino M, Merli E, et al. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy and Takotsubo syndrome: How to deal with left ventricular ballooning? *J Am Heart Assoc*. 2023;12(21):e032028. doi: 10.1161/JAHA.123.032028
10. Citro R, Rigo F, D'Andrea A, et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):119–129. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020
11. Mele M, Pepe M, Maggi A, et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy followed by left ventricle outflow tract obstruction: A dangerous relay race. *J Cardiol Cases*. 2019;20(2):61–64. doi: 10.1016/j.jccase.2019.04.001
12. Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with Takotsubo syndrome. *Am J Cardiol*. 2020;125(11):1700–1709. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.02.013

## ОБ АВТОРАХ

**Мазнев Дмитрий Сергеевич**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: 0000-0001-5486-5251;  
eLibrary SPIN: 7594-1896;  
e-mail: fonmaznev@gmail.com

\* **Евдокимов Дмитрий Сергеевич**, ассистент;  
ORCID: 0000-0002-3107-1691;  
eLibrary SPIN: 5260-0063;  
e-mail: kasabian244@gmail.com

**Евдокимова Екатерина Денисовна**, студент;  
ORCID: 0000-0001-7889-3679;  
eLibrary SPIN: 7271-3560;  
e-mail: katerina.resn\_7@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Dmitrii S. Maznev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
address: 41 Kirochnaya str., 191015 St. Petersburg, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5486-5251;  
eLibrary SPIN: 7594-1896;  
e-mail: fonmaznev@gmail.com

\* **Dmitrii S. Evdokimov**, assistant;  
ORCID: 0000-0002-3107-1691;  
eLibrary SPIN: 5260-0063;  
e-mail: kasabian244@gmail.com

**Ekaterina D. Evdokimova**, student;  
ORCID: 0000-0001-7889-3679;  
eLibrary SPIN: 7271-3560;  
e-mail: katerina.resn\_7@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author