

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

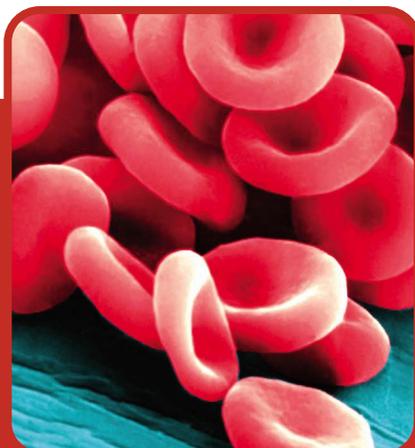
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

## CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

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

Том 13 №2 | 2022  
Vol. 13 №2 | 2022

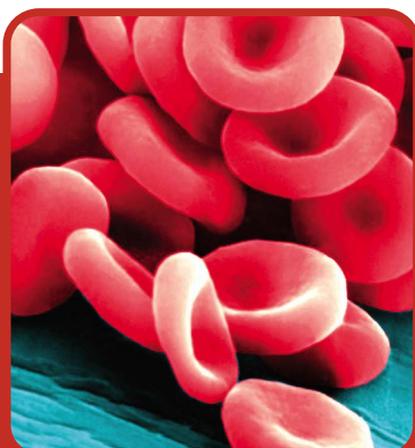


- ◆ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ◆ СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ◆ СИНДРОМ ТАКОЦУБО И СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

# CardioSomatics

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

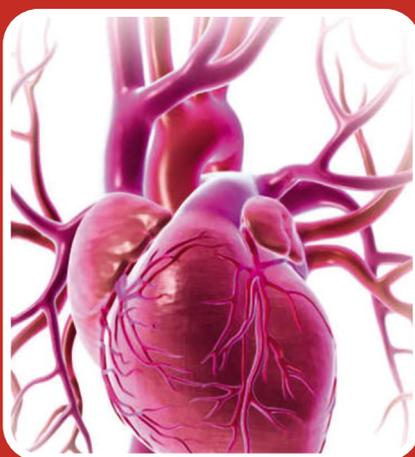
Vol. 13 №2 | 2022



◆ GENE POLYMORPHISM  
AND CARDIOVASCULAR DISEASES

◆ SYSTOLIC AND DIASTOLIC HEART FAILURE

◆ TAKOTSUBO SYNDROME AND SYSTEMIC  
AMYLOIDOSIS IN CLINICAL PRACTICE





РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

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

# CardioСоматика

Том 13 №2

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, 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), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».

Журнал индексируется в базах данных РИНЦ.

## Главный редактор

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

## Заместитель

### главного редактора

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

## Международная редакционная коллегия

**Burgarella Flavio**, профессор, Бергамо, Италия

**Downey Fred H.**, профессор, Техас, США.

ORCID: 0000-0002-7280-1021

**Manukhina Eugenia V.**, профессор, Техас, США.

ORCID: 0000-0002-8102-173X

**Suceveanu Mihaela C.**, профессор, Ковасна, Румыния

**Tenenbaum Alexander**, профессор, Тель-Авив, Израиль.

ORCID: 0000-0002-0010-4200

**Zelveian Parounak H.**, профессор, Ереван, Армения.

ORCID: 0000-0002-6513-6772

**Saner Hugo**, профессор, Берн, Швейцария.

ORCID: 0000-0002-8025-7433

**Kurbanov Ravshanbek D.**, профессор,

Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

## Редакционная коллегия

**Арутюнов Григорий Павлович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515

**Барбараш Ольга Леонидовна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610

**Бузиашвили Юрий Иосифович**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541

**Дегтярева Елена Александровна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145

**Иоселиани Давид Георгиевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428

**Задонченко Владимир Семенович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266

**Карпов Ростислав Сергеевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316

**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851

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

**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483

**Шестакова Марина Владимировна**, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

## Редакционный совет

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 13100.

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

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

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

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

## РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [e.gorbacheva@cardiosomatics.ru](mailto:e.gorbacheva@cardiosomatics.ru)

Выпускающий редактор:

Екатерина Горбачева

Литературные редакторы-корректоры:

Анастасия Островская, Наталья Лебедева

Дизайн и верстка:

Лариса Капырина

Адрес типографии:

## ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский пер., д. 3, литера А,  
помещение 1Н

Сайт: <https://eco-vector.com>

Телефон: +7 (812) 648-83-67

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

Коммерческий отдел

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

Работа с подписчиками:

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



**POCOHKP** Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

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

# CardioSomatics

Vol. 13 No.2

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

2022

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

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

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

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

The Journal indexing in 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 (RSCI).

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Editorial Board

**Gregory P. Arutyunov**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515

**Olga L. Barbarash**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610

**Yuriy I. Buziashvili**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541

**Elena A. Degtyareva**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145

**David G. Ioseliani**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428

**Vladimir S. Zadionchenko**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266

**Rostislav S. Karpov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316

**Leonid B. Lazebnik**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851

**Anatoly I. Martynov**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X

**Nikita B. Perepech**, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813

**Svetlana A. Shalnova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483

**Marina V. Shestakova**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

## Editorial Council

**Svetlana A. Boldueva**, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X

**Albert S. Galyavich**, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197

**Alla A. Garganeeva**, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900

**Galina E. Ivanova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Aliara N. Zakirova**, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549

**Anna M. Kalinina**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629

**Valeriy V. Kukharchuk**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X

**Nadezhda P. Lyamina**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234

**Alexander P. Mazaev**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805

**Vladimir P. Mazaev**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296

**Svetlana Yu. Nikulina**, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Natalia V. Perova**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407

**Aleksey N. Repin**, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645

**Abram L. Syrkin**, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X

**Galina A. Chumakova**, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531

**Sergey V. Shlyk**, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424

**Vladimir A. Shulman**, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

## International Editorial Board

**Flavio Burgarella**, M.D., Professor, Bergamo, Italy

**Fred H. Downey**, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021

**Eugenia B. Manukhina**, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X

**Mihaela C. Suceveanu**, M.D., Professor, Covasna, Romania

**Alexander Tenenbaum**, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200

**Parounak H. Zelvein**, M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772

**Hugo Saner**, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433

**Ravshanbek D. Kurbanov**, M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration certificate: PI No. FS77-64546

Publication frequency: 4 times a year.

FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.

Total circulation: 10 thousand copies.

Catalog "Press of Russia" 13100.

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

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

Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.

By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.

The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.

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

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

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

## EDITORIAL OFFICE:

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [e.gorbacheva@cardiosomatics.ru](mailto:e.gorbacheva@cardiosomatics.ru)

## Production Editor:

Ekaterina Gorbacheva

## Literary Editors-proofreaders:

Anastasia Ostrovskaya, Natalia Lebedeva

## Design and layout:

Larisa Kapryrina

## Printing House:

## PUBLISHER:

Eco-Vector LLC

Address: 3Ar1N Aptekarsky lane,  
Saint Petersburg, Russia

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

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

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

## Sales Department

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

## Subscription:

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

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	76	ORIGINAL ARTICLE
<b>Ассоциация полиморфизма гена <i>MMP-9</i> (rs11697325) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом</b> С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Ю.А. Толстокорова, Ю.О. Варавко		<b>Associative role of polymorphism of the gene of <i>MMP-9</i> (rs11697325) in development of arterial hypertension in patients with the rheumatoid arthritis</b> Svetlana Yu. Nikulina, Anna A. Chernova, Yuliya A. Tolstokorova, Yulia O. Varavko
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	81	ORIGINAL ARTICLE
<b>Среднесрочные результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛаб-КТ»: проспективное экспериментальное исследование</b> В.В. Базылев, А.Б. Воеводин, Я.С. Сластин, А.А. Кузнецова		<b>Mid-term results of open transaortic implantation of the «MedLab-CT» prosthesis: prospective clinical study</b> Vladlen V. Bazylev, Andrey B. Voevodin, Yaroslav S. Slastin, Alena A. Kuznetsova*
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	87	ORIGINAL ARTICLE
<b>Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркёров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом</b> Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева		<b>Structural and functional features of the heart and the dynamics of biomarkers in the progression of chronic heart failure with a moderately reduced ejection fraction of the left ventricle in patients with diabetes mellitus</b> Liudmila S. Efremova, Ludmila V. Vasilieva, Elena V. Gosteva
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	94	ORIGINAL ARTICLE
<b>Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью</b> П.В. Хилькевич, В.Г. Трегубов, И.З. Шубитидзе, А.В. Трегубова		<b>Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure</b> Pavel V. Khil'kevich, Vitalii G. Tregubov, Iosif Z. Shubitidze, Anna V. Tregubova
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	101	CASE REPORT
<b>Редкий случай системного AL-амилоидоза, протекающего под маской инфаркта миокарда при отсутствии гипертрофии миокарда: клиническое наблюдение</b> С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов, М.В. Рождественская, С.А. Винничук, Л.Б. Митрофанова		<b>A rare case of systemic AL-amyloidosis under the mask of myocardial infarction in the absence of myocardial hypertrophy: case report</b> Svetlana A. Boldueva, Dmitrii S. Evdokimov, Marina V. Rozhdestvenskaya, Sergey A. Vinnichuk, Lubov B. Mitrofanova
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	107	CASE REPORT
<b>Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия): клиническое наблюдение</b> А.Г. Евдокимова, Р.И. Стрюк, В.В. Евдокимов, Г.В. Воронина, И.С. Михайлова, А.А. Голикова		<b>Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy): case report</b> Anna G. Evdokimova, Raisa I. Struk, Vladimir V. Evdokimov, Galina V. Voronina, Irina S. Mikhailova, Anna A. Golikova
НАУЧНЫЙ ОБЗОР	115	REVIEW
<b>Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии</b> В.Н. Ларина, И.К. Скиба, В.Г. Ларин, М.П. Михайлусова, А.С. Скиба		<b>Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics</b> Vera N. Larina, Ivan K. Skiba, Vladimir G. Larin, Marina P. Mikhailusova, Angelina S. Skiba
НАУЧНЫЙ ОБЗОР	124	REVIEW
<b>Роль полиморфизма rs3025058 в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор)</b> Д.А. Никулин, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов		<b>The role of rs3025058 polymorphism in the development of ischemic stroke in patients with cardiovascular diseases (review)</b> Dmitrij A. Nikulin, Anna A. Chernova, Svetlana J. Nikulina, Vladimir N. Maksimov
ЮБИЛЕЙ	128	
<b>К 90-летию со дня рождения профессора Давида Мееровича Аронова</b>		

# Ассоциация полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, А.А. Чернова<sup>1,2</sup>, Ю.А. Толстокурова<sup>1</sup>, Ю.О. Варавко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Определить роль полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в развитии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследованы 143 больных РА, среди которых выделены группа пациентов с РА без АГ ( $n=50$ ) и группа больных с РА в ассоциации с АГ ( $n=93$ ). Здоровых добровольцев ( $n=151$ ) также разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и числу участников с основными группами (контрольная группа 1 –  $n=54$ , контрольная группа 2 –  $n=97$ ). В работе использован спектр клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Также проводили молекулярно-генетическое исследование. У всех участников исследования взяты образцы крови. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *MMP-9* осуществляли методом ПЦР-ПДФ-анализа (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестриционных фрагментов). ПЦР выполняли с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали посредством электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

**Результаты.** В ходе молекулярно-генетического исследования наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA и аллеля A полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе пациентов с РА как отдельно, так и в ассоциации с АГ в сравнении с данными лиц контрольных групп. Оцененный по отношению шансов (ОШ) риск развития РА у носителей генотипа AA гена *MMP-9* оказался в 1,8 раза выше (95% доверительный интервал – ДИ – 1,136–2,950;  $p=0,02$ ), чем у носителей генотипов GG и GA; у носителей аллеля A риск развития РА – в 1,6 раза выше по сравнению с аллелем G (95% ДИ 1,119–2,578;  $p=0,01$ ). Оцененный по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа AA гена *MMP-9* выше в 2,8 раза (95% ДИ 1,283–6,54;  $p=0,04$ ) по сравнению с генотипами GA и GG, у носителей аллеля A – в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,113–4,127;  $p=0,02$ ) по сравнению с аллелем G.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип AA и аллель A полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) служат предикторами развития РА как в виде отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, молекулярно-генетическое исследование, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация генов

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Чернова А.А., Толстокурова Ю.А., Варавко Ю.О. Ассоциация полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. CardioСоматика. 2022;13(2):76–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110917>

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание до конца не известной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни, у пациентов с РА выше популяционной частоты заболевания [2]. В свою очередь, артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска развития сердечно-сосудистого континуума при РА [3].

Углубляясь в патогенез развития АГ при РА, можно выделить как хроническое воспаление, так и аутоиммунные нарушения. Назначение соответствующей терапии РА также способствует формированию АГ [4, 5]. В последние годы большое внимание уделяют молекулярным механизмам развития такой сочетанной патологии, как РА и АГ. В доступной нам литературе имеются сведения о мультифакториальности этих коморбидных пациентов, обусловленной как суммацией, так и влиянием друг на

друга полигенной составляющей и факторов внешней среды [6]. G. Giannelli и соавт. [7] доказали ассоциацию полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) с развитием РА (эта ассоциация обнаружена на поздней стадии РА и при высокой активности заболевания). D. Ahrens и соавт. [8] установили, что интенсивность экспрессии антигена MMP-9 в синовиальных выпотах была повышена в 67 раз в образцах пациентов с РА по сравнению с образцами больных остеоартрозом. Эти данные указывают на связь между повышенной активностью MMP-9 и воспалительным артритом.

Поскольку патогенетическая ассоциация между РА и развитием АГ изучается и обсуждается, одним из приоритетных направлений дальнейшего научного поиска является исследование молекулярно-генетических основ этих коморбидных заболеваний.

Выбор полиморфизма гена в нашем исследовании строился на генно-кандидатном подходе, основанном на функции гена в патогенезе заболевания по результатам многочисленных работ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

MMP-9 – matrix metalloproteinase-9 (матриксная металлопротеиназа-9)

# Associative role of polymorphism of the gene of *MMP-9* (rs11697325) in development of arterial hypertension in patients with the rheumatoid arthritis

Svetlana Yu. Nikulina<sup>1</sup>, Anna A. Chernova<sup>1,2</sup>, Yuliya A. Tolstokorova<sup>1</sup>, Yulia O. Varavko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

## ABSTRACT

**Aim.** To study a contribution of polymorphism A-8202G (rs11697325) of a gene of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in development of arterial hypertension (AH) in patients with the rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** 143 patients with RA were examined, among which a group of patients with RA without AH ( $n=50$ ) and a group of patients with RA in association with AH ( $n=93$ ) were identified. Healthy volunteers ( $n=151$ ) were also divided into 2 groups comparable in age, sex and number with the main groups (control group 1 –  $n=54$ , control group 2 –  $n=97$ ). The work used a range of clinical, laboratory, instrumental methods. A molecular genetic study was also performed. Blood samples were taken from all study participants. DNA isolation was carried out by the standard phenol-chloroform method. Genotyping for the *MMP-9* gene was performed by PCR-RFLP analysis (polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism). PCR was carried out with a set of primers to the corresponding regions of the genome. PCR products were analyzed by electrophoresis in 4% polyacrylamide gel followed by staining with ethidium bromide.

**Results.** In the course of a molecular genetic study, a statistically significant predominance of the homozygous AA genotype and the A allele of the *MMP-9* (rs11697325) gene polymorphism was observed in the group of patients with RA, both separately and in association with AH, in comparison with the data of control groups. The risk of developing RA estimated by the odds ratio (OR) in carriers of the AA genotype of the *MMP-9* gene is 1.8 times higher (95% confidence interval – CI – 1.136–2.950;  $p=0.02$ ) than in carriers of the GG and GA genotypes; in carriers of the A allele, the risk of developing RA is 1.6 times higher compared to the G allele (95% CI 1.119–2.578;  $p=0.01$ ). The OR risk of developing RA in association with hypertension in carriers of the AA genotype of the *MMP-9* gene is 2.8 times higher (95% CI 1.283–6.54;  $p=0.04$ ) compared to GA and GG genotypes, 2.1 times higher in carriers of the A allele (95% CI 1.113–4.127;  $p=0.02$ ) compared to the G allele.

**Conclusion.** Thus, the results of the study indicate that the homozygous AA genotype and the A allele of the *MMP-9* (rs11697325) gene polymorphism are the predictors of the development of RA both as a separate nosological unit and in association with AH.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, arterial hypertension, molecular and genetic research, one-nucleotide polymorphism, association of genes

**For citation:** Nikulina SYu, Chernova AA, Tolstokorova YuA, Varavko YuO. Associative role of polymorphism of the gene of *MMP-9* (rs11697325) in development of arterial hypertension in patients with the rheumatoid arthritis. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):76–80.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110917>

Изучали ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* в развитии РА в сочетании с АГ.

*MMP-9* относится ко 2-му подсемейству цинкзависимых эндопептидаз. Субстратом для неё служит денатурированный коллаген 1-го типа, нативные коллагены типов 4, 5, энтактин (нидоген), соединяющий ламинин и коллаген 4-го типа, который является основным компонентом базальных мембран. В результате повышения активности *MMP-9* происходят массивный апоптоз и ускоренное отщепление от базальной мембраны клеток элементов соединительной ткани, что приводит к стремительному снижению её прочностных характеристик и развитию клинических проявлений, в частности РА.

**Цель исследования** – изучить вклад полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* в развитие АГ у больных РА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Набор пациентов в исследование осуществляли в ревматологическом отделении КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона» (Красноярск). Консультативная помощь в области ревматологии получена от доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (Иркутск), канд. мед. наук Ю.О. Варавко.

Всего нами обследованы 143 пациента с РА, из них группа 1 – пациенты с РА без АГ ( $n=50$ ), группа 2 – пациенты с РА и АГ ( $n=93$ ). Контрольная группа состояла из 151 здоровых добровольцев, которых поделили на 2 подгруппы: группа контроля 1 (для РА без АГ;  $n=54$ ) и группа контроля 2 (для РА с АГ;  $n=97$ ). Здоровые добровольцы не имели ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, были сопоставимы по полу и возрасту с основными группами.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Всем пациентам проведены общеклинические, лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, уровень ревматоидного фактора, титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду), инструментальные (рентгенологическое исследование поражённых суставов) исследования.

Молекулярно-генетическое исследование выполняли на базах российско-итальянской лаборатории медицинской генетики МАГИ ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск) и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови. Выделение ДНК осуществляли стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *MMP-9*

Таблица 1. Частоты распространённости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и в контрольной группе 1

Table 1. Incidence of *MMP-9* polymorphism genotypes and alleles (rs11697325) in the rheumatoid arthritis group and in control group 1

Генотипы	Пациенты с РА, абс. (%)	Контроль 1, абс. (%)	<i>p</i>
GG	8 (16)	13 (24)	0,1
GA	25 (50)	28 (52)	0,9
AA	17 (34)	13 (24)	<b>0,02</b>
<b>Итого</b>	<b>50 (100,0)</b>	<b>54 (100,0)</b>	
Аллель G	20 (40)	26 (49)	0,2
Аллель A	30 (60)	28 (51)	<b>0,03</b>
<b>Итого</b>	<b>50 (100,0)</b>	<b>54 (100,0)</b>	
GG	8 (19,5)	13 (24,07)	0,0517
GG + GA	33 (80,5)	41 (75,93)	
<b>Итого</b>	<b>41 (100,0)</b>	<b>54 (100,0)</b>	
AA + GA	42 (71,19)	41 (25,93)	0,0517
AA	17 (28,81)	13 (24,07)	
<b>Итого</b>	<b>59 (100)</b>	<b>54 (100)</b>	
GG + AA	25 (50)	26 (48,15)	0,0517
GA	25 (50)	28 (51,85)	
<b>Итого</b>	<b>50 (100,0)</b>	<b>54 (100,0)</b>	

проводили методом ПЦР-ПДРФ-анализа (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР выполняли с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали при помощи электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows v.10.0, IBM SPSS v.20 (США). Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *MMP-9* между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . В случае 4-польных таблиц сопряжённости для сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При распределении генотипов полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена *MMP-9* наблюдается статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA у больных с РА в сравнении с лицами контрольной группы (34 и 24% соответственно;

Таблица 2. Частоты распространённости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и АГ и в контрольной группе 2

Table 2. Incidence of *MMP-9* polymorphism genotypes and alleles (rs11697325) in the group of patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension, and in control group 2

Генотипы	Пациенты с РА и АГ, абс. (%)	Контроль 2, абс. (%)	<i>p</i>
GG	16 (17)	24 (25)	0,3
GA	47 (51)	53 (55)	0,1
AA	30 (32)	20 (20)	<b>0,01</b>
<b>Итого</b>	<b>93 (100,0)</b>	<b>97 (100,0)</b>	
Аллель G	40 (43)	53 (55)	0,2
Аллель A	54 (57)	44 (45)	<b>0,01</b>
<b>Итого</b>	<b>94 (100,0)</b>	<b>97 (100,0)</b>	
GG	16 (25,4)	24 (23,8)	0,0517
GG + GA	47 (74,6)	77 (76,2)	
<b>Итого</b>	<b>63 (100,0)</b>	<b>101 (100,0)</b>	
AA + GA	77 (71,96)	73 (78,5)	0,0517
AA	30 (28,04)	20 (21,5)	
<b>Итого</b>	<b>107 (100)</b>	<b>93 (100)</b>	
GG + AA	46 (49,5)	44 (45,4)	0,0517
GA	47 (50,5)	53 (54,6)	
<b>Итого</b>	<b>93 (100,0)</b>	<b>97 (100,0)</b>	

табл. 1). Также установлено статистически значимое преобладание носителей аллеля A в группе больных с РА в 60% по сравнению с лицами контрольной группы (51%). Аналогичное распределение генотипов и аллелей зарегистрировано и в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2, то есть частота гомозиготного генотипа AA статистически значимо преобладает в группе пациентов с РА в сочетании с АГ по сравнению с лицами контрольной группы (32 и 20% соответственно; табл. 2). Частота носителей аллеля A в группе пациентов с РА и АГ составила 57% против 45% в группе контроля. Результаты сравнения статистически значимы (см. табл. 2).

Оценённый по ОШ риск развития РА у носителей генотипа AA гена *MMP-9* оказался в 1,8 раза выше (95% ДИ 1,136–2,950;  $p=0,02$ ; табл. 3), чем у носителей генотипов GG и GA; у носителей аллеля A риск развития РА в 1,6 раза выше по сравнению с аллелем G (95% ДИ 1,119–2,578;  $p=0,01$ ; см. табл. 3). Оценённый по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа AA гена *MMP-9* в 2,8 раза выше (95% ДИ 1,283–6,54;  $p=0,04$ ) по сравнению с генотипами GA и GG, а у носителей аллеля A – в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,113–4,127;  $p=0,02$ ) по сравнению с аллелем G (см. табл. 3).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в развитие РА, а также нами доказана эта ассоциация с полиморфизмом указанного гена и сочетанной патологией РА и АГ у пациентов восточно-сибирской популяции. Основной предполагаемый механизм действия полиморфизма гена *MMP-9* заключается в том, что происходят массивный апоптоз и ускоренное отщепление от базальной мембраны клеток элементов соединительной ткани, что приводит к стремительному снижению её прочностных характеристик и развитию клинической картины, в частности РА.

**Таблица 3. ОШ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена *MMP-9* (rs11697325) в группе больных РА и АГ и в контрольных группах**

Table 3. Ratio of probability of occurrence of genotypes and alleles of polymorphism of *MMP-9* gene (rs11697325) in the group of patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension, and in control groups

Генотипы и аллели	Пациенты с РА без АГ против контрольной группы 1, ОШ (95% ДИ)	Пациенты с РА в ассоциации с АГ против контрольной группы 2, ОШ (95% ДИ)	Пациенты с АГ без РА против контрольной группы 3, ОШ (95% ДИ)
Генотип АА	1,832 (1,136–2,950); $p=0,02$	2,864 (1,283–6,54); $p=0,04$	$p=0,5$
Аллель А	1,621 (1,119–2,578); $p=0,01$	2,127 (1,113–4,127); $p=0,02$	$p=0,6$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа АА у больных с РА в сравнении с лицами контрольной группы (34 и 24% соответственно). Также установлено статистически значимое преобладание носителей аллеля А в группе больных с РА в 60% по сравнению с лицами контрольной группы (51%). Аналогичное распределение генотипов и аллелей зарегистрировано и в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2. В многочисленных исследованиях доказано, что РА является мультифакториальным и генетически неоднородным заболеванием, поэтому дальнейшее изучение генов может оказаться очень актуальным с тем, чтобы оценить их влияние на возможность развития РА, варианты его клинического течения, лечение и дальнейший прогноз этого заболевания. Поскольку наличие РА повышает риск развития АГ, определение различных факторов риска, которые способствуют формированию АГ у этих больных, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований. Необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и персонализированный подход в назначении антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of the Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed a voluntary informed consent for participation in the study.

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чернова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. отд. науки и инноваций ФГБУ ФСНКЦ. E-mail: chernova-krsk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Толстокорова Юлия Александровна** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-2261-0868

**Варавко Юлия Олеговна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0000-0002-8524-7584

✉ **Anna A. Chernova** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Scientific and Cardiological Center. E-mail: chernova-krsk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Svetlana Yu. Nikulina** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Yuliya A. Tolstokorova** – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-2261-0868

**Yulia O. Varavko** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8524-7584

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петрова М.М., Романова И.В. Комплексная терапия ревматоидного артрита. *Вестник Клинической больницы № 51*. 2009;3(5):8-14 [Petrova MM, Romanova IV. Kompleksnaya terapiya revmatoidnogo artrita. *Vestnik Klinicheskoi bol'nitsy N 51*. 2009;3(5):8-14 (in Russian)].
2. Мясоедова Е.Е., Шостак Н.А. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;16(4):52-7 [Myasoedova EE, Shostak NA. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2011;16(4):52-7 (in Russian)].
3. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2011-574
4. Полозова Э.И., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., и др. Коморбидные состояния у больных с артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:135. Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>. Ссылка активна на 19.09.2022 [Polozova EI, Seskina AA, Puzanova EV, et al. Comorbide conditions in patients with arterial hypertension. *Modern problems of science and education*. 2019;(4):135. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2019/4/28955.pdf>. Accessed: 19.09.2022 (in Russian)].
5. Panoulas VF, Metsios GS, Pape AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1286-98. DOI:10.1093/rheumatology/ken159
6. Чернова А.А., Фок Ю.В. Гены PTPN 22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9-1562 C/T и ревматоидный артрит. *Эпоха науки*. 2015;1:2 [Chernova AA, Fok YV. Geny PTPN 22 C1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9-1562 C/T i revmatoidnyj artrit. *Era of science*. 2015;1:2 (in Russian)].
7. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):335-8.
8. Ahrens D, Koch AE, Pope RM, et al. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96-kd gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1576-87. DOI:10.1002/art.1780390919



Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022

# Среднесрочные результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛаб-КТ»: проспективное экспериментальное исследование

В.В. Базылев, А.Б. Воеводин, Я.С. Сластин✉, А.А. Кузнецова, М.П. Пател

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

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить среднесрочные клинические и гемодинамические результаты открытой трансаортальной имплантации баллон-расширяемого протеза «МедЛаб-КТ» у пациентов высокого хирургического риска.

**Материал и методы.** В исследование включён 41 пациент (средний возраст  $65,7 \pm 11,7$  года), перенёвший открытую имплантацию протеза аортального клапана (АК) «МедЛаб-КТ» (ЗАО НПП «МедИнж», Россия) в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии. Все пациенты отнесены к когорте высокого хирургического риска по данным шкалы оценки периоперационного риска EuroSCORE II, имели критический симптоматический аортальный стеноз, высокий функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Все наблюдаемые имели клинические показания для транскатетерной замены АК, однако учитывая сопутствующую хирургическую патологию сердца [критическое многососудистое поражение коронарных артерий, не подходящее для эндоваскулярного лечения и/или поражение других клапанов, а также морфологические особенности корня аорты («низкое» расположение устьев коронарных артерий относительно фиброзного кольца АК, крупные кальцинаты коронарных створок по данным компьютерной томографии, с высокой степенью риска перекрытия устьев)], в малоинвазивной процедуре им было отказано. Проведена оценка частоты развития неблагоприятных клинических событий и гемодинамических показателей протеза АК в среднеотдалённом периоде.

**Результаты.** Средний срок наблюдения составил 13,1 мес, максимальный – 3 года. Летальность оказалась равна 2,4% ( $n=1$ ), случаев острого нарушения мозгового кровообращения не зарегистрировано. Средний градиент в отдалённом периоде на АК «МедЛаб-КТ» –  $8,5 \pm 3,1$  мм рт. ст. Паравальвулярной регургитации выше 2-й степени и трансвальвулярной регургитации не зафиксировано. Таким образом, не отмечено ни одного случая дисфункции аортального протеза.

**Заключение.** В среднесрочном периоде получены удовлетворительные клинические и гемодинамические результаты открытой имплантации баллон-расширяемого протеза «МедЛаб-КТ» у пациентов высокого хирургического риска.

**Ключевые слова:** транскатетерная замена аортального клапана, «МедЛаб-КТ», протезирование аортального клапана, пациент высокого хирургического риска, стеноз аортального клапана

**Для цитирования:** Базылев В.В., Воеводин А.Б., Сластин Я.С., Кузнецова А.А., Пател М.П. Среднесрочные результаты открытой трансаортальной имплантации протеза «МедЛаб-КТ»: проспективное экспериментальное исследование. CardioСоматика. 2022;13(2):81–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS109401>

## ОБОСНОВАНИЕ

Дегенеративное поражение аортального клапана (АК) – это наиболее распространённая форма порока сердца в развитых странах [1]. Хирургическая коррекция – надёжный и эффективный способ лечения патологии АК – связан с улучшением качества жизни и увеличением её продолжительности [2]. Увеличение возрастной группы пациентов и числа сопутствующих заболеваний привели к разработке процедур, позволяющих минимизировать время операции и снизить риски хирургического вмешательства.

Применяемый с 2002 г. метод транскатетерного протезирования АК обладает рядом доказанных преимуществ. Он в большей степени ориентирован на пациентов высокого хирургического риска с целью нивелирования неблагоприятных событий, связанных с открытой операцией [3–6].

Дегенеративная патология АК нередко сочетается с тяжёлым поражением коронарного русла, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), несостоятельностью других клапанов сердца, патологией

магистральных сосудов. Изолированное вмешательство на АК у данной группы пациентов не приводит к желаемому эффекту, а полная хирургическая коррекция сопровождается крайне высокими рисками [7].

Накопленный опыт транскатетерных технологий и тенденция к минимизации хирургической агрессии привели к альтернативному подходу – применению бесшовных протезов. Основные их преимущества – отличные гемодинамические показатели и быстрая имплантация под прямым хирургическим осмотром, что особенно выгодно при технически сложных процедурах (минимально инвазивная хирургия, коррекция сопутствующей патологии, повторные операции на сердце, узкое фиброзное кольцо АК) [8–10].

**Цель исследования** – сообщить о среднесрочных результатах открытой имплантации отечественного баллон-расширяемого клапана «МедЛаб-КТ» в аортальную позицию в условиях искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда (ИМ) в когорте пациентов высокого хирургического риска.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – аортальный клапан

ДИ – доверительный интервал

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – ишемия миокарда

ИММ – индекс массы миокарда

КА – коронарные артерии

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

# Mid-term results of open transaortic implantation of the «MedLab-CT» prosthesis: prospective clinical study

Vladlen V. Bazylev, Andrey B. Voevodin, Yaroslav S. Slastin✉, Alena A. Kuznetsova, Mihir P. Patel

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Penza, Russia

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the mid-term clinical and hemodynamic results of open transaortic implantation of the balloon-expandable prosthesis «MedLab-CT» in patients with high surgical risk.

**Material and methods.** The study included 41 patients (mean age 65.7±11.7 years) who underwent open implantation of the «MedLab-CT» (MedInzh, Russia) aortic valve (AV) prosthesis under cardiopulmonary bypass and cardioplegia, belonging to the cohort of high surgical risk according to the data EuroSCORE II scale, with critical symptomatic aortic stenosis, high functional class according to the classification of the New York Heart Association (NYHA). All studied patients had clinical indications for transcatheter AV replacement, however, given the concomitant surgical pathology of the heart (critical multivessel coronary artery disease unsuitable for endovascular treatment and/or damage to other valves), as well as the morphological features of the aortic root («low» location coronary artery ostia relative to the annulus fibrosus of the AV, large calcifications of the coronary cusps according to computed tomography, with a high risk of ostium occlusion), they were denied a minimally invasive procedure. The incidence of adverse clinical events and hemodynamic parameters of the AV prosthesis in the medium-term period were assessed.

**Results.** The average follow-up period was 13.1 months, the maximum was 3 years. Mortality – 2.4% (n=1), there were no cases of stroke. The average gradient in the long-term period on AK «MedLab-CT» is 8.5±3.1 mm Hg. Paravalvular regurgitation above grade 2 and transvalvular regurgitation were not detected. Thus, no cases of dysfunction of the aortic prosthesis were noted.

**Conclusion.** In the medium term, satisfactory clinical and hemodynamic results of open implantation of the «MedLab-CT» balloon-expandable prosthesis were obtained in high surgical risk patients.

**Keywords:** transcatheter aortic valve replacement, «MedLab-CT», aortic valve replacement, high surgical risk patient, aortic valve stenosis

**For citation:** Bazylev VV, Voevodin AB, Slastin YaS, Kuznetsova AA, Patel MP. Mid-term results of open transaortic implantation of the «MedLab-CT» prosthesis: prospective clinical study. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):81–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS109401>

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное экспериментальное неконтролируемое моноцентровое исследование.

## УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показанием для выполнения трансаортального протезирования служил симптомный выраженный стеноз АК (площадь эффективного отверстия  $\leq 0,7$  см<sup>2</sup>, средний градиент  $\geq 40$  мм рт. ст.). Средний возраст в группе наблюдения составил 65,7 года. Все исследуемые пациенты относились к группе высокого хирургического риска: средний показатель по шкале оценки периоперационного риска EuroSCORE II у них составил 10,8%. Отбором пациентов занималась мультидисциплинарная кардиологическая команда, включающая сердечно-сосудистых хирургов, врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врачей-кардиологов. Морфологию корня аорты определяли с помощью компьютерной томографии (КТ).

## КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Из исследования были исключены пациенты, срок отдалённого наблюдения за которыми оказался менее 6 мес. В итоге в исследование вошёл 41 участник, средний срок наблюдения составил 13,1 мес, максимальный – 3 года.

## УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

С февраля 2019 по май 2021 г. в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (Пенза) выполнена 41 процедура трансаортальной имплантации АК протезом «МедЛаб-КТ» (ЗАО НПП «МедИнж», Россия). Клапан сердца для транскатетерной имплантации представляет собой баллон-расширяемый стент, его запирающий элемент выполнен в виде 3 створок из политетрафторэтилена толщиной 0,1 мм (рис. 1).

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Все операции проводили в условиях комбинированного эндо-трахеального наркоза с подключением аппарата ИК и проведением антеградной кардиopleгии. Выбор хирургического доступа зависел от объёма планируемого вмешательства. Выбор размера протеза осуществлялся хирургом по результатам исследований (эхокардиография – ЭхоКГ, КТ корня аорты) и итогам интраоперационного прямого измерения фиброзного кольца АК. Изолированное открытое протезирование АК протезом «МедЛаб-КТ» выполняли в случаях, когда анатомия корня аорты не позволяла произвести транскатетерную имплантацию АК ввиду высокого риска перекрытия устьев коронарных артерий (КА): низкое расположение устьев КА относительно фиброзного кольца АК, наличие крупных кальциатов створок нативного клапана. В подобных случаях операции выполнены из правосторонней минтоработомии во втором межреберье, с периферическим подключением аппарата ИК по схеме «бедренная артерия – бедренная вена»

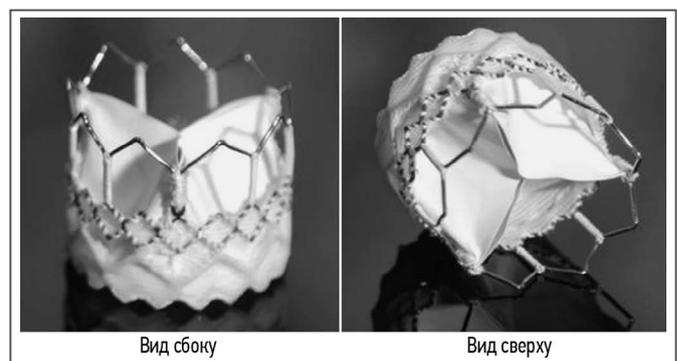


Рис. 1. Протез клапана сердца «МедЛаб-КТ».  
Fig. 1. Prosthesis of heart valve «MedLab-CT».

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатель	Общая группа отдалённого наблюдения (n=41)		Подгруппа очного осмотра (n=28)		p
	Значения	% (95% ДИ)	Значения	% (95% ДИ)	
Возраст, лет	65,7±11,7	(62–69,3)	65,5±11,9	(60,8–70,1)	0,990
Женский пол	24	58,5 (43,3–72,2)	11	39,2 (23,5–57,5)	0,117
Индекс массы тела	30,6±5,8	(28,7–32,4)	30,2±8,3	(26,9–33,4)	0,968
<i>Функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA</i>					
II	13	31,7 (19,5–46,9)	9	32,1 (17,9–50,6)	0,979
III	26	63,4 (48,1–76,4)	18	64,2 (45,8–79,2)	0,942
IV	2	4,8 (1,3–16,1)	1	3,5 (0,6–17,7)	0,794
<i>Другие показатели</i>					
Шкала EuroScore II	10,8±3,1	(9,8–11,7)	11,1±2,7	(10–12,1)	0,942
Ишемическая болезнь сердца	18	43,9 (29,8–58,9)	7	25 (12,6–43,3)	0,109
Постинфарктный кардиосклероз	7	17 (8,5–31,2)	3	10,7 (3,7–27,2)	0,462
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	3	7,3 (2,5–19,4)	2	7,1 (1,9–22,6)	0,979
Сахарный диабет	13	31,7 (19,5–46,9)	7	25 (12,6–43,3)	0,545
Гипертоническая болезнь	37	90,2 (77,4–96,1)	21	75 (56,6–87,3)	0,09
Аритмия в анамнезе	11	26,8 (15,6–41,9)	6	21,4 (10,2–39,5)	0,61
Инсульт в анамнезе	3	7,3 (2,5–19,4)	2	7,1 (1,9–22,6)	0,979
Мультифокальный атеросклероз	33	80,4 (65,9–89,7)	17	60,7 (42,4–76,4)	0,071
Хроническая болезнь почек	14	34,1 (21,5–49,4)	8	28,5 (15,2–47)	0,626
Повторная операция на сердце	12	29,2 (17,6–44,4)	8	28,5 (15,2–47)	0,951
Сочетанные операции на сердце	29	70,7 (55,2–82,39)	21	75 (56,6–87,3)	0,697
<i>Показатели ЭхоКГ до операции</i>					
Площадь эффективного отверстия АК, см <sup>2</sup>	0,7±0,2	(0,63–0,76)	0,58±0,26	(0,47–0,68)	0,715
Средний градиент на АК, мм рт. ст., M±SD	36,6±18,7	(30,6–42,5)	33,4±18,1	(26,3–40,4)	0,9
Аортальная недостаточность 1-й ст., абс.	30	73,1 (58–84,3)	16	57 (39–73,4)	0,166
Аортальная недостаточность 2-й ст., абс.	6	14,6 (6,8–28,4)	4	14,2 (5,7–31,4)	0,968
Аортальная недостаточность >2-й ст., абс.	–	–	–	–	–
ФВ ЛЖ, %, M±SD	54,3±14,4	(49,7–58,8)	56,1±12,1	(51,4–60,7)	0,92
ИММ, г/м <sup>2</sup> , M±SD	149,3±36,8	(137,6–160,9)	156,4±40,6	(140,6–172,1)	0,89

или через частичную верхнюю J-образную стернотомию с подключением аппарата ИК по схеме «правое предсердие – аорта». В остальных случаях, когда планировалось сочетанное вмешательство на сердце, операции проводили из срединной стернотомии с подключением аппарата ИК по схеме «полые вены – аорта». Доступа к АК достигали путём поперечной аортотомии. В случае необходимости при ревизии производили локальную декальцинацию и/или частичную резекцию створок АК в проекции устьев КА. Имплантацию баллон-расширяемого протеза производили при полной визуализации всех анатомических структур корня аорты.

Оценка результатов проведена в 28 (68,2%) случаях в рамках очного приёма в условиях консультативно-поликлинического отделения, включающего осмотр кардиолога и выполнение ЭхоКГ. В остальных случаях осуществлено телефонное анкетирование. В табл. 1 представлены исходные данные общей группы и подгруппы очного осмотра, различий между ними не зарегистрировано.

Конечными точками определены смерть от любых причин и клинически значимый мозговой инсульт. Кроме того, оценива-

ли гемодинамические показатели по данным ЭхоКГ: фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), средний градиент на АК, площадь эффективного отверстия АК, частоту регургитации на АК по степеням; также была изучена регрессия гипертрофии миокарда ЛЖ на основании изменения индекса массы миокарда (ИММ).

#### СООТВЕТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Всем пациентам разъяснили суть операции, перечислили риски и вероятность их развития во время и после вмешательства, объяснили необходимость проведения исследований в ближайшем и отдалённом периодах. Во всех случаях от пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 23 (США). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения

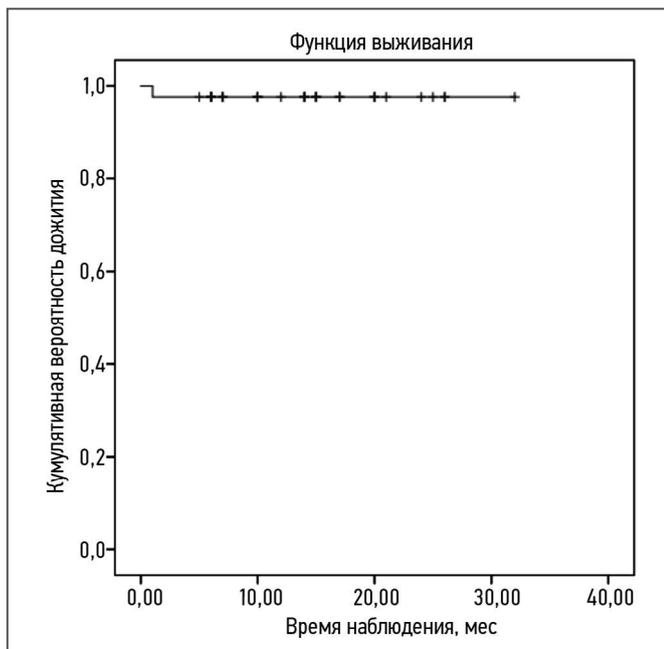


Рис. 2. Выживаемость пациентов в срок до 36 мес, метод Каплана–Мейера.

Fig. 2. Patient survival up to 36 months, Kaplan–Meyer method.

( $M \pm SD$ ). Значимость различий между непрерывными переменными определяли посредством критерия Манна–Уитни. Значимость различий между категориальными величинами оценивали при помощи теста  $\chi^2$ . Критический уровень значимости принят за 0,05. Для бинарных данных характеристики представлены в виде % (нижняя граница 95% доверительного интервала – ДИ – верхняя граница 95% ДИ) с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Выживаемость изучена посредством множительной оценки по методу Каплана–Мейера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 3 лет умер 1 пациент, летальность, таким образом, составила 2,4% (рис. 2). Следует отметить, что этот пациент был доставлен в клинику с острым тромбозом механического протеза АК, сердечной недостаточностью, требующей инотропной поддержки, отёком лёгких. Сопутствующей патологией, требующей хирургического лечения, в данном клиническом случае оказались острый тромбоз артерий нижних конечностей, критический стеноз чревного ствола. В экстренном порядке выполнены транскатетерное трансаортальное репротезирование АК, тромбэкстракция из артерий нижних конечностей, стентирование чревного ствола. На 3-е сутки послеоперационного периода на фоне кровотечения из острых перфоративных стресс-язв желудка пациенту проведена экстренная лапаротомия с последующим устранением источников кровотечения. В дальнейшем он был подвержен множественным абдоминальным операциям по поводу прогрессирующей желудочно-кишечной недостаточности. Пациент скончался на 17-е сутки в отделении реанимации на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Выживаемость в срок до 36 мес составила 97,5%. Случаев клинически значимых мозговых инсультов на протяжении всего срока наблюдения не зафиксировано. Очный осмотр с выполнением ЭхоКГ проведен 28 (68,2%) пациентам. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Клинически значимая аортальная регургитация отсутствовала. Случаи аортальной недостаточности 1–2-й степени были обу-

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ в срок до 3 лет  
Table 2. Echocardiography indicators up to 3 years

Показатель (n=28)	Значение	% (95% ДИ)
Площадь эффективного отверстия АК, см <sup>2</sup> , M $\pm$ SD	1,7 $\pm$ 0,32	(1,57–1,82)
Средний градиент на АК, мм рт. ст., M $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 3,1	(7,29–9,7)
Паравальвулярная регургитация 1-й ст., абс.	18	64,2 (45,8–79,2)
Паравальвулярная регургитация 2-й ст., абс.	3	10,7 (3,7–27,2)
Паравальвулярная регургитация >2-й ст., абс.	0	–
Трансвальвулярная регургитация $\geq$ 1-й ст., абс.	0	–
ИММ, г/м <sup>2</sup> , M $\pm$ SD	130,5 $\pm$ 31,3	(118,3–142,6)
ФВ ЛЖ, %, M $\pm$ SD	57,04 $\pm$ 7,9	(53,9–60,1)

словлены парапротезными утечками, их частота и выраженность не превышали соответствующих показателей на госпитальном этапе наблюдения.

Помимо замены АК пациентам выполнена коррекция сопутствующей патологии сердца, а именно: протезирование митрального клапана, восходящего отдела аорты, реконструкция ЛЖ, миоэпектомия выходного отдела ЛЖ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие транскатетерных технологий позволяет выполнять коррекцию аортального порока в когорте пациентов, ранее считавшихся неоперабельными ввиду высокого риска открытого хирургического вмешательства [11]. Однако низкое расположение устьев КА относительно фиброзного кольца АК, а также наличие крупных кальцинатов на створках нативного клапана значительно увеличивают риск окклюзии устья КА при имплантации, тем самым ограничивая гибридный хирургический подход. Кроме того, существует когорта пациентов с сочетанием аортального стеноза и поражения КА и/или других клапанов сердца, требующих открытой хирургической коррекции [7]. Немаловажным остаётся выбор хирургического доступа у пациентов с сахарным диабетом и мультифокальным атеросклерозом.

Современные хирургические задачи привели к внедрению в практику альтернативных методов лечения, включая быстроимплантируемые бесшовные протезы. Этот подход направлен на сокращение продолжительности пережатия аорты и времени ИК, тем самым улучшая результаты хирургического вмешательства и облегчая минимально инвазивные методики, подходящие для пациентов с высоким риском и/или сопутствующей патологией сердца [8–10].

Наша работа демонстрирует использование баллонрасширяемого стент-клапана при открытом хирургическом доступе. Преимуществами метода мы считаем отсутствие необходимости тотальной резекции створок нативного клапана и полной декальцинации корня аорты, а также бесшовный способ имплантации, что значительно сокращает продолжительность ИК и ИМ, а также предоставляет возможность выполнения сочетанных вмешательств на сердце (аортокоронарное шунтирование, ПМК, ПЛТК, ПрВосАо, реконструкция ЛЖ, миоэпектомия).

Уникальность системы «МедЛаб-КТ» состоит в том, что створки протеза клапана выполнены из пластины политетрафторэ-

тилена толщиной 0,1 мм. В настоящее время это единственный протез с синтетическими лепестковыми створками, имплантируемый в позицию АК. Модель прошла все стадии доклинических и клинических испытаний, и на настоящем этапе имеются данные об эффективности и безопасности этого протеза при транскатетерной имплантации в непосредственном и среднеотдалённом периодах [5–7, 12]. Методика открытой трансаортальной имплантации нуждается в дальнейшем изучении её результатов как на госпитальном, так и на отсроченном этапах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты по таким важнейшим параметрам, как выживаемость, частота развития клинически значимого мозгового инсульта, а также гемодинамическим показателям по данным ЭхоКГ, полученным в срок до 3 лет после открытой имплантации протеза «МедЛаб-КТ», сопоставимы с таковыми при использовании распространённых импортных моделей протезов АК по данным рандомизированных клинических исследований.

**Соответствие принципам этики.** Всем пациентам разъяснили суть операции, перечислили риски и вероятность их развития во время и после вмешательства, объяснили необходимость проведения исследований в ближайшем и отдалённом периодах. Во всех случаях от пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** All patients were explained the essence of the operation, listed the risks and probability of their development during and after the intervention, explained the need for research in the near and distant periods. In all cases, written informed consent was received from patients to participate in the study. The research protocol was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were based on the principles of the Helsinki Convention..

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сластин Ярослав Сергеевич** – врач сердечно-сосудистый хирург ФЦССХ. E-mail: yaroslav.slustin@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4962-7651

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

**Воеводин Андрей Борисович** – канд. мед. наук, зав. отд., врач сердечно-сосудистый хирург ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-7078-1274

**Кузнецова Алёна Альбертовна** – врач-ординатор сердечно-сосудистый хирург ФЦССХ. ORCID: 0000-0002-7503-0197

**Пател Михир Премал** – врач-аспирант, сердечно-сосудистый хирург ФЦССХ. ORCID: 0000-0003-3440-3898

✉ **Yaroslav S. Slustin** – cardio-vascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: yaroslav.slustin@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4962-7651

**Vladlen V. Bazylev** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Federal Center for Cardiovascular Surgery, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-6089-9722

**Andrey A. Voevodin** – MD, Cand. Sci. (Med.), Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7078-1274

**Alena A. Kuznetsova** – resident, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7503-0197

**Mihir P. Patel** – resident, Federal Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-3440-3898

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956–66. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60211-7
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-148. DOI:10.1016/j.jacc.2006.05.021
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451–96. DOI:10.1093/eurheartj/ehs109
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57–185. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.536. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2489. Dosage error in article text.
- Базылев В.В., Воеводин А.Б., Шалыгина А.С. Среднесрочные результаты транскатетерной имплантации протеза аортально-го клапана МедЛаб-КТ. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):65–9 [Bazylev VV, Voevodin AB, Shalygina AS. Medium-term results of transcatheter implantation of MedLab-CT aortic valve prosthesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):65–9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-65-69

6. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Захарова А.С., Россейкин Е.В. Непосредственные клинические и гемодинамические результаты транскатетерной имплантации протеза аортального клапана «Медлаб-КТ». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(3):17-24 [Bazylev VV, Voevodin AB, Zakharova AS, Rosseykin EV. Early clinical and hemodynamic results of transcatheter aortic valve implantation using the «MedLab-KT» prosthesis. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2018;22(3):17-24 (in Russian)]. DOI:10.21688-1681-3472-2018-3-17-24
7. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Сластин Я.С., Карнахин В.А. Открытая трансаортальная имплантация протеза «МЕДЛАБ-КТ». *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(3):115-24 [Bazylev VV, Voevodin AB, Slastin IA S, Karnakhin VA. Open transaortic implantation of «Medlab-KT» prosthesis. *Angiol Sosud Khir*. 2021;27(3):115-24 (in Russian)]. DOI:10.33529/ANGIO2021311
8. Flameng W, Herregods MC, Hermans H, et al. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1453-7. DOI:10.1016/j.jtcvs.2011.02.021
9. Shrestha M, Maeding I, Höffler K, et al. Aortic valve replacement in geriatric patients with small aortic roots: are sutureless valves the future? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(5):778-82;discussion 782. DOI:10.1093/icvts/ivt291
10. Sadowski J, Kapelak B, Pfitzner R, et al. Sutureless aortic valve bioprosthesis '3F/ATS Enable' – 4.5 years of a single-centre experience. *Kardiol Pol*. 2009;67(8A):956-63.
11. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60308-7
12. Базылев В.В., Воеводин А.Б., Сластин Я.С., Потопальский И.Д. Транскатетерная замена клапана легочной артерии со створками из политетрафторэтилена. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):143-7 [Bazylev VV, Voevodin AB, Slastin IA S, Potopalskii ID. Transcatheter replacement of pulmonary artery valve with a graft containing polytetrafluoroethylene leaflets. *Angiol Sosud Khir*. 2020;26(1):143-7 (in Russian)]. DOI:10.33529/ANGIO2020123



OMNIDOCTOR.RU

**Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2022****Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022****Статья опубликована / Article published: 25.11.2022**

# Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркёров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом

Л.С. Ефремова✉, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Изучить взаимосвязь сывороточных концентраций альдостерона, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и структурно-функциональных изменений сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД).

**Материал и методы.** Обследованы 58 больных – 30 (51,7%) мужчин и 28 (48,3%) женщин – с диагнозом СД и ХСНунФВ (ФВ ЛЖ – 41–49%) с I, II и III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Контрольную группу составили 16 здоровых человек. Пациентам проведено эхокардиографическое исследование, определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  методом иммуноферментного анализа. Больные разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с СД и ХСНунФВ, перенёвшие инфаркт миокарда (ИМ;  $n=27$ , 46,6%), 2-я группа – пациенты с СД и ХСНунФВ ( $n=31$ , 53,4%). Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica v. 10.0 (США). Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

**Результаты.** Сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  оказались значимо выше таковых контрольной группы и нарастали с увеличением ФК ХСН по NYHA. У больных 1-й группы объёмные и индексные показатели левых отделов сердца и сывороточные концентрации биомаркёров значимо превышали таковые 2-й группы.

**Заключение.** Активация альдостероновой системы, усиление профиброзных и иммуновоспалительных процессов при прогрессировании ХСНунФВ у больных СД приводят к повышению сывороточного содержания альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  с нарастанием ФК ХСН. Больные СД и ХСНунФВ, перенёвшие ИМ, имеют более выраженные структурно-функциональные изменения сердца и большие значения объёмных и индексных показателей левых отделов сердца, чем больные только с СД и ХСНунФВ. Сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  у больных СД и ХСНунФВ, перенёвших ИМ, превышают таковые у больных только с СД и ХСНунФВ. Эти биомаркёры могут использоваться для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у больных СД.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, альдостерон, тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , биомаркёры

**Для цитирования:** Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Структурно-функциональные особенности сердца и динамика биомаркёров при прогрессировании хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных сахарным диабетом. CardioСоматика. 2022;13(2):87–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS101785>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологии, что обусловлено высокой распространённостью заболевания, значительной частотой развития осложнений и высоким уровнем смертности. В России распространённость ХСН в популяции составляет от 7 до 10%, этим заболеванием страдают около 9 млн человек [1]. Несмотря

на достижения современной медицины в области лечения ХСН, смертность при этой патологии остаётся высокой. Средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) в Российской Федерации составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью кровообращения – 12% [2].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОЛП – индексированный объём левого предсердия

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка

КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ММП – матричные металлопротеиназы

ОЛП – объём левого предсердия

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет 2-го типа

ТИМП-1 – тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

# Structural and functional features of the heart and the dynamics of biomarkers in the progression of chronic heart failure with a moderately reduced ejection fraction of the left ventricle in patients with diabetes mellitus

Liudmila S. Efremova✉, Ludmila V. Vasilieva, Elena V. Gosteva

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

## ABSTRACT

**Aim.** To study the relationship between serum levels of aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and structural and functional changes in the heart during the progression of chronic heart failure (CHF) with a moderately reduced ejection fraction (CHFunEF) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and methods.** 58 patients were examined – 30 (51.7%) men and 28 (48.3%) women – diagnosed with DM and CHFunEF (EF=41–49%), with functional class (FC) I, II and III of CHF according to New York Heart Association (NYHA). The control group consisted of 16 people. Patients underwent echocardiography, determination of serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  by ELISA. The patients were divided into 2 groups: 1st group – patients with DM and CHFunEF who had a myocardial infarction (MI) – 27 people (46.6%), 2nd group – patients with DM and CHFunEF – 31 people (53.4%). Statistica v. 10.0 software (USA) was used for statistical analysis. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  were significantly higher than those of the control group and increased with an increase in CHF FC. In patients of the 1st group, the volume and index values of the left parts of the heart and serum levels of biomarkers significantly exceeded those of the 2nd group.

**Conclusion.** Activation of the aldosterone system, increased profibrotic and immuno-inflammatory processes with the progression of CHFunEF in patients with DM lead to an increase in serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  with an increase in CHF FC. Patients with DM and CHFunEF who have undergone MI have more pronounced structural and functional changes in the heart and greater values of volumetric and index parameters of the left heart than patients with DM and CHFunEF. Serum levels of aldosterone, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  in patients with DM and CHFunEF who have undergone MI exceed those in patients with DM and CHFunEF, these biomarkers can be used to diagnose the progression of CHFunEF in patients with DM.

**Keywords:** chronic heart failure, diabetes mellitus, aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , biomarkers

**For citation:** Efremova LS, Vasilieva LV, Gosteva EV. Structural and functional features of the heart and the dynamics of biomarkers in the progression of chronic heart failure with a moderately reduced ejection fraction of the left ventricle in patients with diabetes mellitus. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):87–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS101785>

Наличие у больных с ХСН коморбидной патологии ухудшает прогноз. Наиболее значимой коморбидной патологией является сахарный диабет 2-го типа (СД), занимающий наряду с хронической обструктивной болезнью лёгких 3–4-е место среди этиологических факторов ХСН. СД значительно отягощает течение ХСН, одновременно являясь фактором риска её развития [3]. Изучение патогенетических механизмов сопряжённого течения ХСН и СД, определение роли биомаркёров в развитии этой коморбидной патологии способствуют ранней диагностике прогрессирования ХСН и развития её осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть.

Большую роль в патогенезе ХСН и СД играет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к избыточной продукции альдостерона и, как следствие, нарушению водно-солевого обмена, развитию процессов фиброза в сердце и других органах, ремоделированию миокарда, усилению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН [4].

Важным механизмом прогрессирования ХСН при СД является нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса, обусловленное дисбалансом между экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Механизмы регуляции экспрессии тканевого ингибитора

матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) тесно взаимосвязаны с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [5]. Повышение продукции ФНО- $\alpha$  сопровождается активацией ММП и возрастанием активности ТИМП-1, что способствует усилению синтеза коллагена, развитию фиброза и ремоделированию миокарда, поддержанию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН у больных СД [6].

Развитие патофизиологических процессов при сочетанном течении ХСН и СД сопровождается изменением структурных и функциональных показателей сердца. Изучение структурно-функциональных изменений в сердце и их взаимосвязи с сывороточными уровнями альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  представляет интерес для диагностики прогрессирования ХСН у больных СД. Значительную часть пациентов с ХСН и СД (по данным исследований – до 20% всех больных ХСН) составляют больные с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) [7]. Актуально изучение структурно-функциональных особенностей сердца и сывороточного содержания биомаркёров у этой когорты больных, поскольку данные литературы по этой теме немногочисленны.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$  и структурно-функ-

**Таблица 1. Содержание альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД в зависимости от ФК ХСН, Ме [Q25; Q75]**  
**Table 1. Content of aldosterone, TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1) and TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) in serum of patients with CHFmrLV (chronic heart failure with moderately reduced fraction of left ventricle) and diabetes 2-type depending on FC CHF (functional class of chronic heart failure), Me [Q25; Q75]**

Показатель	I ФК ХСН (n=16), 27,6%	II ФК ХСН (n=23), 36,3%	III ФК ХСН (n=19), 32,8%	Контрольная группа (n=16)
Альдостерон, пг/мл	165,8 (126,9–203,6)*	202,6 (164,2–218,5)*	251,9 (193,6–265,1)*	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	1051,4 (943,6–1318,2)*	1364,7 (986,2–1894,1)*	1879,5 (1334,5–1928,3)*	738,8 (641,6–863,4)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	18,3 (13,2–28,7)*	26,6 (19,1–43,9)*	31,7 (19,4–67,2)*	6,8 (2,6–11,4)

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

циональных изменений в сердце у больных СД и ХСНунФВ при прогрессировании ХСН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ И УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 58 пациентов – 30 (51,7%) мужчин и 28 (48,3%) женщин – с диагнозом СД и ХСНунФВ в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст  $64,0 \pm 4$  года). Для определения ФК ХСН применяли классификацию NYHA с использованием теста с 6-минутной ходьбой. I ФК ХСН диагностирован у 16 (27,6%), II ФК – у 23 (39,6%), III ФК – у 19 (32,8%) больных. У всех включённых в исследование пациентов имелся СД в стадии компенсации. Контрольную группу составили 16 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми больными, без клинических и лабораторных проявлений ХСН и СД.

*Критерии включения в исследование:*

- возраст старше 18 лет;
- наличие подтверждённых диагнозов СД и ХСНунФВ I, II, III ФК [фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 41–49% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)];
- ИМ в анамнезе давностью >6 мес.

*Критерии исключения:*

- наличие острого коронарного синдрома;
- ИМ в анамнезе давностью <6 мес;
- ХСН IV ФК по классификации NYHA;
- сохранённая ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ );
- сниженная ФВ ЛЖ ( $\leq 40\%$ ) по данным ЭхоКГ;
- наличие острых инфекционных болезней, алкоголизма, психических заболеваний.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Пациентам проведено общеклиническое обследование, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «Aldosterone EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США) – для альдостерона, «Cloud-Clone Corp.» (Китай) – для ТИМП-1, «Вектор-Бест» (Россия) – для ФНО- $\alpha$ . Референсные значения: для альдостерона – 40–160 пг/мл, для ТИМП-1 – 720–830 нг/мл, для ФНО- $\alpha$  – 0–8,1 пг/мл. ЭхоКГ выполняли на сканере «MyLab 70» (Италия) по стандартному протоколу.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении либо как медиану и интерквартильные размахи (Ме [Q25; Q75]) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Для анализа количественных данных использовали методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна–Уитни) статистики. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования взаимосвязей сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  с тяжестью ХСН изучено содержание этих биомаркёров в сыворотке крови у больных СД и ХСНунФВ в зависимости от ФК ХСН по NYHA. Результаты представлены в табл. 1.

Установлено значимое повышение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  у больных ХСНунФВ и СД по сравнению с контрольной группой и значимое повышение уровней этих биомаркёров с нарастанием ФК ХСН. Содержание альдостерона у больных СД и I ФК ХСН значимо (в 1,3 раза) превышало таковое в контрольной группе, а у пациентов со II ФК ХСН было в 1,6 раза выше, чем в группе контроля и в 1,2 раза выше, чем у больных с I ФК ХСН. У больных СД и III ФК ХСН сывороточный уровень альдостерона превышал таковой в контрольной группе в 2 раза и был выше, чем у больных с I ФК ХСН, в 1,5 раза. С увеличением ФК ХСН значимо нарастала и сывороточная концентрация ТИМП-1: у больных СД и I ФК ХСН уровень ТИМП-1 оказался в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе, у больных со II ФК ХСН – в 1,8 раза выше, чем в группе контроля, и в 1,3 раза выше, чем у больных с I ФК ХСН. Содержание ТИМП-1 у пациентов с III ФК ХСН превышало таковое в контрольной группе в 2,5 раза. По мере увеличения ФК ХСН значимо возрастала концентрация ФНО- $\alpha$ : у больных СД и I ФК ХСН она была в 2,7 раза выше, у пациентов со II ФК ХСН – в 3,9 раза выше, чем в группе контроля. У больных СД и III ФК ХСН уровень ФНО- $\alpha$  превышал таковой в контрольной группе в 4,6 раза и был выше, чем у больных с I ФК ХСН, в 1,7 раза.

Для определения динамики структурно-функциональных показателей сердца и их взаимосвязи с сывороточными уровнями биомаркёров при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, всех пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – больные с ХСНунФВ, СД, перенёвшие ИМ (n=27, 46,6%), 2-я группа – пациенты только с ХСНунФВ и СД (n=31, 53,4%). Нами изучены показатели ЭхоКГ у пациентов этих групп, а также сывороточные концентрации биомаркёров. Результаты анализа представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Показатели ЭхоКГ больных СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, и больных только с СД и ХСНунФВ, а также содержание биомаркёров в сыворотке крови пациентов этих групп**

Table 2. Indicators of EchoCG patients with diabetes 2-type and CHFmLV (chronic heart failure with moderately reduced fraction of left ventricle) who have undergone myocardial infarction and patients with diabetes 2-type and CHFmLV only, as well as the content of biomarkers in the serum of patients of these groups

Показатель	1-я группа, ХСН+СД+ИМ (n=27), 46,6%	2-я группа, ХСН+СД (n=31), 53,4%	Контрольная группа (n=16)
ФВ ЛЖ (Simpson), %	44 (41; 47)	47 (43; 49)	62 (58; 64)
КДР ЛЖ, мм	55 (47; 62)	53 (46; 56)	49 (46; 51)
КСР ЛЖ, мм	42 (37; 46)	39 (34; 45)	34 (31; 38)
КДО ЛЖ, мл	146 (104; 206)*	138 (102; 184)	114 (92; 127)
КСО ЛЖ, мл	82 (61; 114)*	74 (58; 103)	45 (38; 57)
МЖП, мм	12 (10; 14)	13 (12; 15)	10 (8; 11)
ЗС ЛЖ, мм	12 (10; 13)	12 (10; 14)	9 (8; 10)
ОТС ЛЖ, см	0,47 (0,44; 0,51)*	0,51 (0,45; 0,55)	0,36 (0,33; 0,41)
ДД ЛЖ, Е/А	0,69 (0,58; 0,86)	0,71 (0,62; 1,14)	1,36 (1,1; 1,82)
ММ ЛЖ, г	284 (253; 316)	213 (183; 224)	154 (132; 168)
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	147 (112; 195)*	126 (105; 162)	85 (65; 108)
ЛП, мм	45 (41; 49)	43 (39; 45)	36 (34; 39)
ОЛП, мл	63,5 (51,5; 72,4)*	55,4 (42,0; 62,7)	43,8 (23,6; 56,8)
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	46,5 (39,0; 58,0)*	41,5 (36,0; 45,0)	23,6 (19,8; 27,4)
Альдостерон, пг/мл	281,6 (219,4–298,3)*	174,9 (161,4–209,5)	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	2427,3(1762,3–2469,5)*	1341,5 (941,6–1828,3)	738,8 (641,6–863,4)
ФНО-α, пг/мл	63,8 (37,9–68,1)*	27,4 (13,2–41,3)	6,8 (2,6–11,4)

**Примечание.** КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объём ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок ЛЖ, ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ, ММ ЛЖ – масса миокарда, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ЛП – левое предсердие, ОЛП – объём ЛП, ИОЛП – индексированный объём ЛП. \* p<0,05 по сравнению со 2-й группой (ХСНунФВ и СД).

По данным ЭхоКГ выявлено статистически значимое повышение таких объёмных показателей ЛЖ и левого предсердия (ЛП) у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, по сравнению с группой пациентов с ХСНунФВ и СД, как конечно-диастолический объём ЛЖ (КДО ЛЖ), конечно-систолический объём ЛЖ (КСО ЛЖ), объём ЛП (ОЛП). Линейные размеры левых отделов сердца и значения массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) оказались больше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й, однако они не достигли порога статистической значимости. У больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы были статистически значимо повышены индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и индекс объёма ЛП (ИОЛП). Показатель относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) у пациентов 1-й группы оказался достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. Геометрические типы ЛЖ у пациентов 1-й группы характеризовались развитием эксцентрической гипертрофии (n=13, 48,1%), концентрического ремоделирования ЛЖ (n=10, 37,0%), концентрической гипертрофии (n=4, 14,8%). Во 2-й группе пациентов концентрическая гипертрофия выявлена у 17 (54,8%), концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 12 (38,7%), эксцентрическая гипертрофия – у 2 (6,5%) человек. Нарушение диастолической функции зарегистрировано у всех пациентов: диастолическая дисфункция по типу замедленной релаксации – у 41 (70,6%), по псевдонормальному типу – у 17 (29,4%) человек.

Исследование сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α продемонстрировало значимое повышение этих биомаркёров у больных 1-й группы по сравнению со 2-й: уровень альдостерона в 1-й группе оказался в 1,6 раза выше, концентрация ТИМП-1 – в 1,8 раза выше, а содержание ФНО-α – в 2,3 раза выше, чем во 2-й группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из главных систем, влияющих на прогрессирование ХСН и ремоделирование миокарда, является РААС. Повышение активности РААС приводит к избыточному воздействию гормонов на регуляцию сердечно-сосудистого гомеостаза, усиленному преобразованию ангиотензина I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента в ангиотензин II, который, в свою очередь, обуславливает гиперпродукцию альдостерона надпочечниками. Повышение продукции альдостерона приводит к избыточной активации минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует развитию апоптоза кардиомиоцитов и стимулирует синтез коллагена фибробластами, вызывает развитие фиброза миокарда и диастолической дисфункции миокарда [4]. Повышенная концентрация альдостерона в крови способствует нарушению водно-солевого баланса, увеличению внутри- и внесосудистого объёма жидкости, усилению ремоделирования миокарда и коронарных сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН. По данным исследований последних лет, высокое содержание альдостерона в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением течения и прогноза ХСН [8]. В нашем исследовании установлено статистически значимое повышение сывороточного содержания альдостерона у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН. Такая динамика концентрации альдостерона показывает, что с нарастанием тяжести ХСН возрастает активация альдостероновой системы, приводящая в дальнейшем к фиброзу миокарда и, как следствие, к ухудшению течения и прогноза ХСН. Прогрессирование ХСН связано с дальнейшей активацией альдостерона, иммуновоспалительных нарушений, нарушением обмена коллагена, что ведёт к прогрессированию ремоделирования миокарда [9].

По мере нарастания степени тяжести ХСН происходит усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде, приводящих к повышению сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  у больных СД и ХСНунФВ. Повышенная экспрессия ТИМП-1 развивается в ответ на увеличение интенсивности выработки ММП, вызывающих деструкцию коллагена внеклеточного матрикса. ТИМП-1, ингибируя ММП, способствует усилению синтеза коллагена и его накоплению во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза миокарда и его ремоделирования [10]. У больных СД сывороточные уровни ТИМП-1 более высокие, чем у больных без СД, что связано с повреждающим действием гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и с прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при СД являются факторами, потенцирующими процессы фиброза во внеклеточном матриксе [11]. В нашем исследовании зарегистрировано повышение сывороточного уровня ТИМП-1 у больных с ХСНунФВ и СД по сравнению с контрольной группой и с увеличением ФК ХСН. Такая динамика ТИМП-1 обусловлена развитием процессов фиброза и ремоделирования миокарда и их прогрессированием у больных ХСНунФВ и СД по мере нарастания тяжести ХСН.

Регуляция экспрессии ТИМП-1 тесно взаимосвязана с экспрессией ФНО- $\alpha$ . Повышение содержания ТИМП-1 в крови происходит в ответ на увеличение продукции ММП, что обусловлено гиперэкспрессией ФНО- $\alpha$  у больных ХСНунФВ ЛЖ и СД, а гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$ , в свою очередь, поддерживается хроническим воспалением у больных с ХСНунФВ ЛЖ и СД [12]. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  служит причиной процессов апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции, способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса. [13]. Усиление секреции ФНО- $\alpha$  благоприятствует прогрессированию атеросклероза при СД, что связано с липидной инфильтрацией сосудистой стенки на фоне оксидативного стресса и гипергликемии, ростом атероматозных бляшек и развитием в дальнейшем сосудистых осложнений. Повышение сывороточного уровня ФНО- $\alpha$  индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, что результирует в нарушении сократительной функции миокарда и прогрессировании ХСН [14]. В нашем исследовании установлено закономерное возрастание сывороточных уровней ФНО- $\alpha$  у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН. Динамика этого биомаркера показывает нарастание иммуновоспалительных нарушений по мере увеличения степени тяжести ХСН и может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у больных СД.

Прогрессирование ХСН при СД приводит к развитию структурных и функциональных изменений в миокарде, которые обнаруживаются при ЭхоКГ: увеличению объёмных показателей ЛП и ЛЖ, развитию концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда с увеличением показателей массы миокарда и индекса массы миокарда, снижению ФВ ЛЖ, нарушению как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [15]. Нарушение диастолической функции миокарда обусловлено прогрессированием фиброза миокарда за счёт избыточного образования и накопления коллагена во внеклеточном матриксе на фоне активации ТИМП-1 и ингибирования ММП. Снижение систолической функции миокарда обусловлено процессами апоптоза и гибели кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза миокарда. В случае развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, снижение ФВ определяется ещё и процессами формирования рубцовой ткани

на месте некроза миокарда. Для изучения динамики структурных и функциональных изменений в миокарде при прогрессировании ХСНунФВ у больных СД в нашем исследовании проведён сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ (1-я группа), и пациентов только с ХСНунФВ и СД (2-я группа). В результате получено статистически значимое повышение объёмных и индексных показателей левых отделов сердца (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ОЛП, ИММ ЛЖ, ИОЛП) у больных 1-й группы по сравнению со 2-й. У пациентов с ХСНунФВ и СД зафиксировано достоверное увеличение ОТС ЛЖ по сравнению с 1-й группой и отмечалось формирование в основном концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда. У больных 1-й группы, перенёсших ИМ, чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия наряду с концентрическим ремоделированием миокарда. Такая динамика объёмных и индексных показателей левых отделов сердца является результатом прогрессирования процессов ремоделирования миокарда у больных СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Следовательно, у пациентов с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, имеют место более выраженные изменения структуры и функции миокарда, что выражается в значимо больших значениях объёмных и индексных показателей левых отделов сердца.

У больных с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, фиксируют и достоверно более высокие сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$ , чем у пациентов с ХСНунФВ и СД, что установлено в результате нашего исследования. Прогрессирование ХСН с развитием ИМ приводит к повышению активации альдостерона, усилению провоспалительных и профибротических процессов в миокарде с последующим формированием постинфарктного фиброза миокарда и его ремоделирования. Исследование сывороточной концентрации альдостерона у пациентов обеих групп показало статистически значимое повышение его содержания в крови больных ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ (в 1,6 раза выше по сравнению с пациентами с ХСНунФВ и СД). Усиление профибротических процессов при формировании постинфарктного фиброза миокарда сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыровотке крови пациентов [16]. В нашем исследовании сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, достоверно (в 1,8 раза) превышала таковую в группе больных с ХСНунФВ и СД, что свидетельствует о нарастании постинфарктных фиброзных изменений в миокарде. В результате нашего исследования установлено усиление иммуновоспалительных процессов при развитии постинфарктного фиброза миокарда у больных с ХСНунФВ и СД: сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  в группе больных ХСНунФВ и СД, перенёсших ИМ, оказался значимо (в 2,3 раза) повышен по сравнению с таковым в группе пациентов только с ХСНунФВ и СД. Именно поэтому альдостерон, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и СД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нарастанием степени тяжести ХСН усиливается активация альдостероновой системы, интенсифицируются профибротические и иммуновоспалительные процессы в миокарде, что приводит к повышению сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  у больных СД и ХСНунФВ с увеличением ФК ХСН и способствует развитию фиброза миокарда, его ремоделированию и прогрессированию ХСН. Прогрессирование ХСН у больных СД и ХСНунФВ ведёт к увеличению объёмных и индексных показателей левых отделов сердца. У больных СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ,

эти показатели имеют более высокие значения из-за более выраженных изменений структуры и функции миокарда по сравнению с больными только СД и ХСНунФВ. У больных с СД и ХСНунФВ, перенёсших ИМ, имеют место статистически значимо более высокие сывороточные концентрации альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$ , чем у больных с ХСНунФВ и СД, ввиду чего эти биомаркеры можно использовать для диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients have given their free and informed consent to the study.

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ефремова Людмила Сергеевна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Тел.: +7(903)858-22-00; e-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8150-4248

**Васильева Людмила Валентиновна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-9900-556X

**Гостева Елена Владимировна** – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-8771-2558

✉ **Liudmila S. Efremova** – Graduate Student, Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8150-4248

**Ludmila V. Vasilieva** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-9900-556X

**Elena V. Gosteva** – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-8771-2558

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(136):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):743-8 [Mardanov BU, Korneeva MN, Akhmedova EB. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Selected Issues of Etiology and Pathogenesis, Prognosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):743-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-126-743-748
4. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):83-92 [Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(149):83-92 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
5. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:11-22 [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016;2:11-22 (in Russian)]. DOI:10.14427/jipai.2016.2.23
6. Полунина О.С., Аксенов А.И. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(2):42-57 [Polunina OS, Aksenov AI. Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;11(2):42-57 (in Russian)].
7. Еремина Ю.Н., Федулаев Ю.Н., Ломайчиков В.В., и др. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(7):406-11 [Eremina YuN, Fedulayev YuN, Lomaichikov VV, et al. Variants of chronic heart failure course in patients with cardiovascular pathology. Focus on patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):406-11 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411

8. Шевелек А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67-73 [Shevelok AN. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67-73 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-80752020-11-4-67-73
9. Гостева Е.В., Васильева Л.В., Осипова О.А., и др. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учётом коморбидной патологии. *Терапия*. 2021;1(43):39-46 [Gosteva EV, Vasilieva LV, Osipova OA, et al. Assessment of the impact of pharmacotherapy on the structural and functional heart indices in patients with chronic heart failure with middle range ejection fraction taking into account comorbid pathology. *Therapy*. 2021;1(43):39-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.1.39-46
10. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(4):50-3 [Myasoedova EI. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;23(4):50-3 (in Russian)]. DOI:10.12737/23850
11. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61-6 [Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, Zhito AV. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2019;59(5):61-6 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.5.10258
12. Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. *Медицинский альманах*. 2021;69 (4):48-54 [Efremova LS, Vasilieva LV, Gosteva EV. Significance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and tumor necrosis factor-alpha for diagnosing the progression of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. *Medical almanac*. 2021;69(4):48-54 (in Russian)].
13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., и др. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2017;2(103):24-7 [Khazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  – systemic marker of inflammation in heart failure patients. *Practical medicine*. 2017;2(103): 24-7 (in Russian)].
14. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(6):414-21 [Topolyanskaya SV. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):414-21 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
15. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3967 [Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3967 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3967
16. Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы. Клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):84-94 [Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84-94 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022



OMNIDOCTOR.RU



# Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью

П.В. Хилькевич<sup>✉1</sup>, В.Г. Трегубов<sup>1</sup>, И.З. Шубитидзе<sup>2</sup>, А.В. Трегубова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – самый распространённый исход сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезни (ГБ). Лечение β-адреноблокаторами способствует коррекции артериальной гипертензии, уменьшает выраженность ремоделирования сердца, замедляет прогрессирование ХСН. При этом внутригрупповые фармакохимические различия могут обусловить разнонаправленное влияние её представителей на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

**Цель.** Определить влияние бисопролола и небиволола на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 68 пациентов с ХСН и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (>50%), которых рандомизировали в 2 группы по 34 человека для лечения бисопрололом или небивололом. В составе комбинированной терапии назначали квинаприл, а при наличии показаний – ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин. Исходно и через 24 нед лечения осуществляли количественную оценку РАС, выполняли эхокардиографию, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, производили субъективную оценку качества жизни, определение содержания N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона в плазме крови, суточное мониторирование артериального давления.

**Результаты.** Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. По сравнению с бисопрололом, небиволол отличался позитивным воздействием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

**Заключение.** У пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии в составе комбинированной терапии применение небиволола (в сравнении с бисопрололом) может оказаться предпочтительнее ввиду его положительного влияния на РАС.

**Ключевые слова:** регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, бисопролол, небиволол

**Для цитирования:** Хилькевич П.В., Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Трегубова А.В. Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью. CardioSomatika. 2022;13(2):94–100.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108297>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью повторных госпитализаций в связи с её декомпенсацией. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН, наличие сохранённой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имело место у 57% больных ХСН.

При этом одна из основных причин развития диастолической ХСН (до 96% случаев) – гипертоническая болезнь (ГБ), способствующая гипертрофии миокарда и выраженному изменению его геометрии [1].

Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), являясь компенсаторным механизмом, ассоциирована с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Ремоделирование приводит к уменьшению эластичности миокарда и снижению скорости наполнения желудочков в диастолу. Прогрессирующая

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДРСmin – длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации  
ДС – диапазон синхронизации  
ЗС – задняя стенка левого желудочка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИММ – индекс массы миокарда  
КДР – конечно-диастолический размер  
КРЦ – кардиореспираторные циклы  
ЛЖ – левый желудочек  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
РАС – регуляторно-адаптивный статус  
САД – систолическое артериальное давление  
СДС – сердечно-дыхательный синхронизм  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТШМХ – тест с 6-минутной ходьбой  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ – эхокардиография  
MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни при хронической сердечной недостаточности  
NO – оксид азота  
NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (мозговой натрийуретический пептид)  
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)  
VE – максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения левого желудочка  
Ve’ – максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу  
β-АБ – β-адреноблокаторы

# Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure

Pavel V. Khil'kevich<sup>✉1</sup>, Vitalii G. Tregubov<sup>1</sup>, Iosif Z. Shubitidze<sup>2</sup>, Anna V. Tregubova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

## ABSTRACT

**Background.** Chronic heart failure (CHF) is the most common outcome of cardiovascular disease, of hypertension disease (HD). Beta-blockers contribute to the correction of hypertension, reduce heart remodeling, slow the progression of CHF. At the same time, bisoprolol and nebivolol differing pharmacological properties can have a multidirectional effect on the regulatory-adaptive status (RAS).

**Aim.** To determine the effect of bisoprolol or nebivolol therapy on the RAS of patients with diastolic CHF on the background of HD III stage.

**Material and methods.** The study involved 68 patients with diastolic CHF who were randomized into two groups for treatment with bisoprolol or nebivolol. As part of the combination therapy, patients were administered quinapril was prescribed (13.5±2.5 mg/day, n=34 and 12.8±2.8 mg/day, n=34), and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy were carried out: quantitative assessment of RAS, echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, subjective assessment of quality of life, determination of the level of N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone in blood plasma, daily monitoring of blood pressure.

**Results.** Both schemes of combined therapy comparably improved the structural and functional state of the heart, controlled arterial hypertension. In comparison with bisoprolol, nebivolol differed positive impact on RAS, more increased tolerance to physical activity and improved quality of life.

**Conclusion.** In patients with diastolic CHF and HD III stage, the use of nebivolol in combination therapy may be preferable due to the positive effect on RAS, in comparison with bisoprolol.

**Keywords:** regulatory adaptive status, hypertension, bisoprolol, nebivolol

**For citation:** Khilkevich PV, Tregubov VG, Shubitidze IZ, Tregubova AV. Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):94–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS108297>

диастолическая дисфункция активирует нейрогуморальные системы, в первую очередь симпатoadренальную [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы гипертрофии кардиомиоцитов, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

β-Адреноблокаторы (β-АБ) – основной класс препаратов, улучшающих отдалённый прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ. Благодаря оптимизации диастолической функции и функции автономной нервной системы, антиаритмическому и антиангинальному действиям, β-АБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4]. Непрерывное расширение диагностических и лечебных потенциалов за-

**Таблица 1. Исходные характеристики включённых в исследование пациентов с диастолической ХСН и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)**

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study with diastolic chronic heart failure and doses of the main pharmaceutical drugs used (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=34)	Небиволол (n=34)
Возраст, годы	56,1±5,6	56,2±8,5
Пол, мужчины/женщины	16/18	16/18
Длительность ГБ, годы	7,8±2,5	7,4±2,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,0±4,2	29,4±5,1
β-АБ, мг/сут	7,3±2,4	7,5±2,5
Квинаприл, мг/сут	13,5±2,5	12,8±2,8

**Таблица 2. Методы обследования пациентов, включённых в исследование**

Table 2. Methods of examination of patients included in the study

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС	«ВНС МИКРО» (Россия)	Количественная оценка РАС
ЭхоКГ	«АЛОКА SSD 5500» (Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
Тредмил-тест	«SHILLER CARDIOVIT CS 200» (Швейцария)	Выявление хронической коронарной патологии, определение толерантности к физической нагрузке
ТШМХ	–	Определение ФК ХСН
Анкетирование	MLHFQ (США)	Оценка субъективного восприятия качества жизни
Исследование содержания NT-проBNP в плазме крови	«COBASE» (Швейцария)	Верификация ХСН, оценка степени её выраженности и контроль результативности терапии
СМАД	«BPLab» (Россия)	Определение суточного профиля АД и ЧСС

**Примечание (здесь и далее):** СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, РАС – регуляторно-адаптивный статус, MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни при ХСН, NT-проBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭхоКГ – эхокардиография, ТШМХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс ХСН, СМАД – суточное мониторирование АД.

Таблица 3. Терапия с применением бисопролола (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов ( $n=34$ ) с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )

Table 3. Treatment with bisoprolol in patients ( $n=34$ ) with chronic heart failure and preserved fraction of left ventricle ejection ( $M\pm SD$ )

Показатель	Исходно	Через 24 нед	$p$	Динамика показателей, %
ДРС <sub>min</sub> , кардиоциклы	13,2±2,8	15,7±2,5	<0,05	18,9
ДС, КРЦ в 1 минуту	6,8±1,2	5,3±1,4	<0,01	-22,1
Индекс РАС	52,9±12,0	32,6±9,9	<0,01	-38,4
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	80,1±10,2	78,7±9,6	>0,05	1,75
ЭС ЛЖ, мм	8,8±1,0	8,5±0,8	>0,05	3,4
МЖП, мм	9,9±1,3	9,4±1,0	<0,05	10,4
КДР ЛЖ, мм	45,6±1,4	44,9±1,0	>0,05	1,54
$V_E$ , см/с	72,9±10,5	84,0±6,0	<0,05	15,3
$Ve'$ , см/с	7,5±1,3	8,5±1,7	<0,05	13,3
$V_E/Ve'$	9,9±2,3	10,3±2,3	<0,01	7,8
Максимальная нагрузка, METs	4,9±0,5	5,5±0,9	<0,05	12,2
Двойное произведение	268,9±30,6	220,7±36,9	<0,01	17,9
Дистанция ТШМХ, м	375,7±53,5	429,2±45,6	<0,05	14,5
MLHFQ, негативные баллы	34,3±8,9	25,1±6,0	<0,05	26,8
NT-proBNP, пг/мл	203,6±30,6	180,6±48,5	<0,05	11,3
САД днём, мм рт. ст.	159,8±11,3	123,5±8,1	<0,05	22,7
САД ночью, мм рт. ст.	131,8±25,4	118,5±14,7	<0,05	10,1
ДАД днём, мм рт. ст.	94,8±9,5	87,8±5,6	<0,05	7,4
ДАД ночью, мм рт. ст.	85,7±7,5	77,4±6,6	<0,05	9,8
Средняя ЧСС днём, в 1 минуту	79,2±9,1	63,9±6,8	<0,01	19,3
Средняя ЧСС ночью, в 1 минуту	66,9±9,6	59,6±5,5	<0,01	10,9

Примечание (здесь и далее): КРЦ – кардиореспираторные циклы.

ономерно способствует более детальному изучению различных схем фармакотерапии не только в рамках таргетного органного влияния, но и глобального действия на организменном уровне. Узкая нацеленность терапии на орган или функцию-мишень в настоящее время не может считаться достаточно эффективной, и при выборе медикаментозного лечения следует учитывать особенности его влияния на пациента с учётом его функционального состояния, степени выраженности заболевания, сопутствующей патологии, возраста и т.д.

В современных условиях адекватный контроль результативности медикаментозного лечения возможен с использованием лишь чувствительных диагностических методик, изучающих не только целевые антиаритмические и антиремоделлирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма – толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации.

Традиционные методы оценки функционального состояния (кожно-гальванические пробы, эргоспирометрия, оценка вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и другие) не лишены недостатков. Стандартизация исследований часто затруднительна в связи с широким диапазоном полученных результатов. Нагрузочные пробы подразумевают достижение максимального либо субмаксимального уровней нагрузки, что не всегда целесообразно. В ряде случаев требуются применение дорогостоящей аппаратуры и высокая квалификация исследователя. Следо-

вательно, внедрение указанных методик в рутинную практику зачастую оказывается затруднительным.

Одним из методов оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста. В последние годы опубликованы результаты достаточного числа клинических испытаний у здоровых лиц и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным и объективным количественным тестом. Определены различия РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Изменения параметров РАС изучены у пациентов в акушерско-гинекологической клинике, клиниках хирургического и терапевтического профиля, неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине [5].

Возможно, особенности химического строения и дополнительные свойства  $\beta$ -АБ могут опосредовать неодинаковые клинические эффекты и, соответственно, разнонаправленное воздействие на РАС. Сравнительная оценка влияния  $\beta$ -АБ с различными фармакохимическими свойствами на РАС пациентов с диастолической ХСН ранее не изучалась.

**Цель исследования** – определить влияние комбинированной терапии с применением бисопролола или небиволола на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии.

**Таблица 4. Терапия с применением небиволола (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов ( $n=34$ ) с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )**

Table 4. Treatment with nebivolol in patients ( $n=34$ ) with chronic heart failure and preserved fraction of left ventricle ejection ( $M\pm SD$ )

Показатель	Исходно	Через 24 нед	$p$	Динамика показателей, %
ДРС <sub>min</sub> , кардиоциклы	13,3±2,2	13,6±2,2	>0,05	2,3
ДС, КРЦ в 1 минуту	6,7±2,1	8,7±1,1	<0,01	27,4
Индекс PAC	51,5±13,4	65,6±12,5	<0,01	29,9
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	79,8±9,8	78,6±9,0	>0,05	-1,5
ЗС ЛЖ, мм	9,3±1,3	8,7±1,0	>0,05	6,4
МЖП, мм	10,9±2,0	9,2±1,4	<0,05	14,8
КДР ЛЖ, мм	46,8±3,6	45,8±3,2	>0,05	2,1
$V_E$ , см/с	70,2±9,3	76,7±7,7	<0,05	9,2
$Ve'$ , см/с	7,2±1,2	8,9±1,9	<0,01	23,6
$V_E/Ve'$	10,0±2,5	9,0±2,0	<0,05	9,0
Максимальная нагрузка, METs	4,8±0,4	5,9±1,1	<0,01	22,9
Двойное произведение	275,8±48,7	215,2±35,7	<0,01	22,0
Дистанция ТШМХ, м	382,5±45,1	451,4±50,1	<0,05	18,0
MLHFQ, негативные баллы	35,0±10,5	20,9±6,0	<0,01	34,5
NT-proBNP, пг/мл	193,5±60,6	163,5±44,7	<0,05	15,5
САД днём, мм рт. ст.	154,8±11,3	117,4±7,5	<0,05	24,2
САД ночью, мм рт. ст.	128,8±24,5	118,5±11,9	<0,05	8,0
ДАД днём, мм рт. ст.	95,7±10,7	86,4±6,1	<0,05	9,7
ДАД ночью, мм рт. ст.	88,7±9,6	75,3±7,7	<0,05	15,1
Средняя ЧСС днём, в 1 минуту	80,4±10,1	65,6±7,2	<0,01	18,4
Средняя ЧСС ночью, в 1 минуту	68,9±8,6	58,8±4,6	<0,01	14,7

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2 группы по 34 пациента рандомизированы 68 человек с ХСН и сохранённой ФВ ЛЖ (>50%) на фоне ГБ III стадии для назначения им бисопролола (Конкор, Merck KGaA, Германия) и небиволола (Небилет, Berlin-Chemie, Германия). Стартовая суточная доза составила 2,5 мг в 1 приём. Суточные дозы изменяли с промежутком в 14–28 дней до 10 мг (учитывали параметры гемодинамики и субъективной переносимости). Всем участвующим в исследовании назначали квинаприл, а при необходимости – аторвастатин в суточной дозе 16,3±5,0 ( $n=11$ ) и 14,5±3,5 ( $n=11$ ) мг и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС, Lannacher, Австрия) в суточной дозе 93,8±17,7 ( $n=8$ ) и 92,9±18,8 ( $n=7$ ) мг в группах соответственно (табл. 1).

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

**Критерии включения:** пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ХСН I–II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

**Критерии исключения:**

- алкогольная и наркотическая зависимость;

- острые церебральные и коронарные события за предыдущие 12 мес;
- ХСН III–IV ФК по классификации NYHA и нарушенная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%);
- стенокардия напряжения, артериальная гипертензия (АГ) 3–й степени;
- синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2–3–й степени;
- кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе;
- дыхательная, почечная и печёночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания в фазе обострения;
- декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения;
- стеноз обеих почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- беременность и лактация.

### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Исходно и через 24 нед терапии проводили комплексное обследование (табл. 2).

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №5 от 20.01.17 г.).

Таблица 5. Динамика результатов диагностических тестов (проба СДС, ЭхоКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) на фоне терапии с применением бисопролола ( $n=34$ ) или небиволола ( $n=34$ ) пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )

Table 5. Dynamics of results of diagnostic tests against the background of therapy with bisoprolol ( $n=34$ ) or nebivolol ( $n=34$ ) patients with chronic heart failure and a preserved fraction of the discharge of the left ventricle ( $M\pm SD$ )

Показатель	Бисопролол	Небиволол	$p$
ДРС <sub>min</sub> , Δ кардиоциклов	2,8±1,4	0,4±1,8	<0,05
ДС, Δ КРЦ в 1 минуту	-2,7±3,0	2,2±3,3	<0,01
Индекс РАС, Δ	-19,0±11,8	14,5±18,5	<0,01
ИММ ЛЖ, Δ г/м <sup>2</sup>	-1,9±1,5	-2,1±2,9	>0,05
ЗС ЛЖ, Δ мм	-0,7±1,2	-0,7±1,2	>0,05
МЖП, Δ мм	-1,0±1,0	-1,6±2,1	>0,05
КДР ЛЖ, Δ мм	-0,7±1,3	-0,8±2,5	>0,05
$V_E$ , Δ см/с	10,9,3±9,7	6,9±10,5	>0,05
$Ve'$ , Δ см/с	1,0±1,5	1,6±2,0	>0,05
$V_E/Ve'$ , Δ	-0,3±2,4	-0,9±2,8	>0,05
Максимальная нагрузка, Δ METs	0,5±0,9	1,2±1,3	<0,01
Двойное произведение, Δ	-50,7,8±52,3	-68,7±44,9	<0,05
Дистанция ТШМХ, Δ м	51,5±28,8	70,1±30,2	<0,05
MLHFQ, Δ негативные баллы	-9,4±6,5	-14,8±7,8	<0,05
NT-proBNP, Δ пг/мл	-66,8±22,4	-75,6±33,6	>0,05
Средняя ЧСС днём, Δ в 1 минуту	-10,6±7,1	-9,8±6,7	>0,05
Средняя ЧСС ночью, Δ в 1 минуту	-9,5±2,4	-9,6±5,4	>0,05
САД днём, Δ мм рт. ст.	-33,8±12,9	-28,8±11,4	>0,05
САД ночью, Δ мм рт. ст.	-20,1±13,5	-19,4±12,6	>0,05
ДАД днём, Δ мм рт. ст.	-8,6±7,8	-8,4±8,3	>0,05
ДАД ночью, Δ мм рт. ст.	-7,7±8,4	-8,2±8,5	>0,05

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики с расчётом среднего арифметического значения ( $M$ ), стандартного отклонения среднего арифметического ( $SD$ ) и  $t$ -критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ . Анализировали данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне лечения с применением бисопролола (табл. 3):

- снижался РАС – по данным пробы СДС увеличивалась ДРС<sub>min</sub> (длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации – ДС), уменьшались ДС и индекс РАС;
- отмечались регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ – по результатам ЭхоКГ увеличивались максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ ( $V_E$ ), максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $Ve'$ ), уменьшались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), соотношение  $V_E/Ve'$ , существенно не изменялись индекс массы миокарда (ИММ), толщина задней стенки (ЗС), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ;
- повышалась толерантность к физической нагрузке – по итогам тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось; по результатам ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 35% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 9% случаев ХСН не регистрировалась;

- улучшалась качество жизни – по данным MLHFQ сумма негативных баллов уменьшалась;
- снижалась нейрогуморальная гиперактивация – уровень NT-proBNP в плазме крови;
- регистрировался адекватный контроль АД – по результатам СМАД снижались систолическое (САД), диастолическое АД (ДАД), средняя ЧСС.

На фоне терапии с использованием небиволола (табл. 4):

- повышался РАС – по данным пробы СДС увеличивались ДС и индекс РАС, существенно не изменялась ДРС<sub>min</sub>;
- отмечались регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ – по результатам ЭхоКГ увеличивались  $V_E$ ,  $Ve'$ , уменьшались толщина МЖП,  $V_A$ , соотношение  $V_E/Ve'$ , существенно не изменялись ИММ, толщина ЗС, КДР ЛЖ;
- повышалась толерантность к физической нагрузке – по итогам тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось; по данным ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 44% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась;
- улучшалась качество жизни – по данным MLHFQ сумма негативных баллов уменьшалась;
- снижалась нейрогуморальная гиперактивация – концентрация NT-proBNP в плазме крови снижалась;
- регистрировался адекватный контроль АД – по результатам СМАД снижались САД, ДАД, средняя ЧСС.

Сопоставление между группами динамики результатов диагностических тестов показало, что терапия с применением бисопролола снижала РАС, тогда как использование небиволола

**Таблица 6. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии с применением бисопролола ( $n=34$ ) или небиволола ( $n=34$ ) у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ ( $M\pm SD$ )**

Table 6. Incidence of undesirable phenomena against the background of therapy with bisoprolol ( $n=34$ ) or nebivolol ( $n=34$ ) in patients with chronic heart failure and a preserved fraction of the discharge of the left ventricle ( $M\pm SD$ )

Эффект	Бисопролол	Небиволол
Сухой кашель	1 (3%)	2 (6%)
Эректильная дисфункция	2 (6%)	–
Сонливость	1 (3%)	2 (6%)
Нарушения пищеварения	–	1 (3%)

влияло на PAC позитивно. Выраженность положительных кардиальных морфофункциональных сдвигов, нейромодулирующих и гипотензивных эффектов оказалась сопоставимой в обеих группах. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни (табл. 5).

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные эффекты терапии носили клинически не значимый, преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития оказалась сопоставимой в обеих группах (табл. 6).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

У лиц в возрасте от 17 до 65 лет установлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. Преходящее снижение PAC определяется у здоровых людей при психоэмоциональном стрессе [7]. PAC исследовали у пациентов с различными патологическими состояниями (язвенная болезнь желудка, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.). У больных индивидуумов в сравнении со здоровыми ниже минимальная и максимальная границы СДС, меньше ширина ДС, определяется снижение PAC. Успешное лечение приводило к улучшению функционального состояния и повышению PAC [8]. У пациентов с ГБ III стадии и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) при увеличении ФК ХСН от I к II и от II к III выявлялось снижение PAC, что сопровождалось увеличением частоты ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный PAC ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [9].

#### ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Бисопролол – селективный липофильный  $\beta$ -АБ со способностью стабилизировать клеточные мембраны. Он снижал число острых кардиальных осложнений и общую смертность при ГБ и ИБС, способствовал регрессу ремоделирования миокарда больных с ХСН, оптимизировал АД в клинических проектах BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA. Небиволол – липофильный  $\beta$ -АБ с высокой селективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. При отсутствии негативного влияния на эректильную функцию он благоприятствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при лечении

ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных осложнений, вызывал регресс гипертрофии ЛЖ, контролировал АГ [10].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структурные и функциональные показатели сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни, обеспечивал целевые гипотензивные эффекты, но отрицательно влиял на PAC. Мы полагаем, что снижение PAC обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и отсутствием у него способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием небиволола повышал PAC, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. На наш взгляд, такой результат связан с высокой кардиоселективностью препарата, которая обеспечивает менее выраженное негативное влияние на автономную нервную систему. Кроме того, небиволол, являясь донатором NO, способствует регрессу эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из главных причин диастолической дисфункции ЛЖ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с бисопрололом, небиволол отличался позитивным действием на PAC, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Учитывая положительное влияние небиволола на PAC у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии, его применение, по сравнению с бисопрололом, может быть предпочтительнее. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые органопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №5 от 20.01.17 г.).

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Committee of Kuban State Medical University (protocol N5 dated 01/20/17).

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

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

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

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

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

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

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

✉ **Хилькевич Павел Владимирович** – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. Тел.: +7(988)194-49-89; e-mail: vitorius@mail.ru

**Трегубов Виталий Германович** – д-р мед. наук, доц. каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-0635-3598

**Шубитидзе Иосиф Зурабович** – врач-кардиолог ГБУЗ ККБ №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

**Трегубова Анна Витальевна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КубГМУ

✉ **Pavel V. Khil'kevich** – Graduate Student, Kuban State Medical University. E-mail: vitorius@mail.ru

**Vitalii G. Tregubov** – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-0635-3598

**Iosif Z. Shubitidze** – cardiologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4588-9515

**Anna V. Tregubova** – Student, Kuban State Medical University

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Mohammed SF, Redfield MM. Response to Letters Regarding Article, «Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction». *Circulation*. 2015;132(16):e206. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017050
3. Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):615-21 [Kurkina MV, Avtandilov AG, Krutovcev IA. The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):615-21 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-90. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.013
5. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(3):68-77 [Pokrovsky VM, Potiagaylo EG, Abushkevich VG, et al. Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory-adaptive possibilities of organism. *Progress in physiological science*. 2003;34(3):68-77 (in Russian)].
6. Патент РФ №86860/11.06.2009. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_38451440\\_13987710.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_38451440_13987710.pdf). Ссылка активна на 23.09.2022 [Patent RUS №86860/11.06.2009. Pokrovsky VM, Ponomarev VV, Artyushkov VV, et al. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_38451440\\_13987710.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_38451440_13987710.pdf). Accessed: 23.09.2022 (in Russian)].
7. Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П., и др. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(2):287-9. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28144>. Ссылка активна на 23.09.2022 [Puchniak DV, Mingalev AN, Patakhov PP, et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human. *Fundamental research*. 2011;9(2):287-9. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28144>. Accessed: 23.09.2022 (in Russian)].
8. Pokrovskii VM, Polischuk LV. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Integr Neurosci*. 2016;15(1):19-35. DOI:10.1142/S0219635216500060
9. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):22-8 [Tregubov VG, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(11):22-8 (in Russian)].
10. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности биспролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):51-6 [Tregubov VG, Shubitidze IZ, Kanorsky SG, Pokrovsky VM. Regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):51-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-51-56



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022

# Редкий случай системного AL-амилоидоза, протекающего под маской инфаркта миокарда при отсутствии гипертрофии миокарда: клиническое наблюдение

С.А. Болдуева<sup>✉1</sup>, Д.С. Евдокимов<sup>1</sup>, М.В. Рождественская<sup>2</sup>, С.А. Винничук<sup>1</sup>, Л.Б. Митрофанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Многопрофильная клиника «Скандинавия», ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Системный амилоидоз – это группа заболеваний, связанных с внеклеточным отложением фибриллярных белков, вследствие которого теряется нормальная структура и функция органов. AL-амилоидоз возникает при отложении амилоида, состоящего из полноразмерных λ- или κ-лёгких цепей иммуноглобулина либо их фрагментов. В статье описана сложность своевременной диагностики системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца при отсутствии гипертрофии миокарда на примере пожилой пациентки, у которой ведущим признаком заболевания являлась сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

**Ключевые слова:** системный амилоидоз, AL-амилоидоз, инфаркт миокарда

**Для цитирования:** Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Рождественская М.В., Винничук С.А., Митрофанова Л.Б. Редкий случай системного AL-амилоидоза, протекающего под маской инфаркта миокарда при отсутствии гипертрофии миокарда: клиническое наблюдение. *CardioСоматика*. 2022;13(2):101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS105142>

## CASE REPORT

# A rare case of systemic AL-amyloidosis under the mask of myocardial infarction in the absence of myocardial hypertrophy: case report

Svetlana A. Boldueva<sup>✉1</sup>, Dmitrii S. Evdokimov<sup>1</sup>, Marina V. Rozhdestvenskaya<sup>2</sup>, Sergey A. Vinnichuk<sup>1</sup>, Lubov B. Mitrofanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Multidisciplinary Clinic «Scandinavia», LLC «AVA-PETER», Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Systemic amyloidosis is a group of diseases associated with extracellular deposition of fibrillar proteins, resulting in the loss of normal organ structure and function. AL-amyloidosis occurs when amyloid is deposited, consisting of full-length lambda or kappa immunoglobulin light chains, or fragments thereof. This article describes the complexity of timely diagnosis of systemic AL-amyloidosis with a predominant heart lesion in the absence of myocardial «hypertrophy» on the example of an elderly patient in whom the leading manifestation of the disease was heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction.

**Keywords:** systemic amyloidosis, AL-amyloidosis, myocardial infarction

**For citation:** Boldueva SA, Evdokimov DS, Rozhdestvenskaya MV, Vinnichuk SA, Mitrofanova LB. A rare case of systemic AL-amyloidosis under the mask of myocardial infarction in the absence of myocardial hypertrophy: case report. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):101–106.

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS105142>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

КДО – конечно-диастолический объём

КСО – конечно-систолический объём

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

## ВВЕДЕНИЕ

Системный амилоидоз относится к болезням накопления и в последние годы диагностируется всё чаще. Самой распространённой его формой является AL-амилоидоз, при котором амилоидогенный белок состоит из полноразмерных  $\lambda$ - или  $\kappa$ -лёгких цепей иммуноглобулина либо их фрагментов. На долю AL-амилоидоза приходится около 67–68% всех случаев системного амилоидоза [1].

Амилоидоз продолжает вызывать трудности в диагностике, часто его обнаруживают уже в поздние сроки от начала заболевания или диагностируют посмертно. Причинами такой ситуации являются большое разнообразие клинических симптомов, недостаточная настороженность врачей в отношении этой патологии, а также сложный и длительный процесс диагностики, требующий современного оснащения клиник [2].

Представляем клинический случай AL- $\kappa$ -амилоидоза, протекавшего с необычным для этого заболевания поражением сердца.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О ПАЦИЕНТЕ

Пациентка М., 60 лет, поступила в отделение кардиореанимации ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург) 13.04.2020 г. с диагнозом направления: «Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST». При поступлении предъявляла жалобы на приступообразную давящую боль за грудиной умеренной интенсивности длительностью около 15–20 мин, иррадирующую в шею и нижнюю челюсть, возникающую при ходьбе, а также в положении лёжа на спине, купирующуюся самостоятельно в покое и при приёме вертикального положения. Кроме того, беспокоила одышка в горизонтальном положении тела и при минимальной физической нагрузке.

В анамнезе – длительно существующая гипертоническая болезнь с максимальным повышением артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., привычные цифры АД на фоне постоянной гипотензивной терапии (названия препаратов не помнит) – 110–100/60 мм рт. ст. 09.01.2020 г. впервые появились вышеописанные ощущения в грудной клетке, в связи с чем обратилась в поликлинику по месту жительства. По данным рентгенографии органов грудной клетки (электрокардиография – ЭКГ – не выполнялась) выявлены правосторонняя пневмония, плеврит (повышения температуры тела, кашля, слабости не отмечала), в связи с чем была госпитализирована в городскую больницу. В стационаре, со слов пациентки, подтвердили плевропневмонию, получала антибактериальную, диуретическую, гипотензивную терапию (названия препаратов не помнит). На фоне проводимого лечения состояние улучшилось, одышка уменьшилась, боль в груди не беспокоила, ввиду чего больная была выписана и приступила к работе. Выписки из стационара не представлены.

Ухудшение состояния произошло через месяц, 08.02.2020 г., когда в покое неожиданно возникла жгучая интенсивная боль за грудиной продолжительностью около 20 мин, прошедшая самостоятельно. На следующей день амбулаторно в частной клинике выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), со слов пациентки, патологических изменений не обнаружено. Ещё через сутки стали нарастать одышка, общая слабость, появилась рецидивирующая боль жгучего характера в грудной клетке, преимущественно в левой половине, без иррадиации, возникающая без чёткой связи с физической нагрузкой, продолжительностью до 10 мин, проходящая самостоятельно. Учитывая ухудшение состояния, 13.02.20 г. вновь обратилась в поликлинику по месту жительства, откуда

была в экстренном порядке госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург) с диагнозом острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST от 08.02.20 г. На ЭКГ при поступлении (имеется описание) – «синусовый ритм с ЧСС 70 ударов в минуту, диффузные изменения процессов реполяризации», которые нормализовались к 3-м суткам госпитализации. Тропонин I при поступлении – 4522 пг/мл (норма 0–26) с последующей нормализацией к 12-м суткам. В клиническом анализе крови при поступлении обнаружены небольшое увеличение числа лейкоцитов (до  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ ) с нормализацией к 3-м суткам, нормохромная нормоцитарная анемия лёгкой степени тяжести (число эритроцитов –  $3,31 \times 10^{12}/\text{л}$ , концентрация гемоглобина – 99 г/л, средний объём эритроцита – 89,2 фл при норме 75–95), среднее содержание гемоглобина в эритроците составило 30 пг (норма 24–34). В биохимическом анализе крови: незначительное повышение концентрации С-реактивного белка (до 0,8 мг/дл, норма – 0–0,5), креатинина (до 156 мкмоль/л), мочевины (до 9,9 ммоль/л, норма – 2,5–7,2), снижение содержания железа (до 7,1 мкмоль/л, норма – 9–30,4); уровень ферритина – 155,4 нг/мл (норма 4,6–204,4), фолиевой кислоты – 4,2 нг/мл (норма 2,3–17,6), витамина B<sub>12</sub> – 483 пг/мл (норма 187–883); в остальном – без значимых особенностей.

По данным ЭхоКГ от 14.02.20 г.: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 48%, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 10,5 мм, задняя стенка ЛЖ – 10,5 мм, конечно-диастолический объём (КДО) – 107 мл, конечно-систолический объём (КСО) – 52 мл, индекс массы миокарда – 104 г/м<sup>2</sup>, левое предсердие – 55 мм, имеется лёгкое снижение систолической функции ЛЖ за счёт диффузной гипокинезии стенок, митральная недостаточность 1–2-й степени, трикуспидальная недостаточность 1-й степени, систолическое давление в лёгочной артерии – 60 мм рт. ст., жидкость в перикарде с расхождением листков до 7 мм, гидроторакс.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 14.02.20 г.: двусторонний гидроторакс (справа до 66, слева – до 48 мм), посттуберкулёзные изменения во внутригрудных лимфатических узлах, кардиомегалия, жидкость в брюшной полости, деструктивные изменения костей (остеопороз?).

При выполнении повторной ЭхоКГ (05.03.20 г.): ФВ ЛЖ – 57%, гипокинезия базального сегмента нижней стенки ЛЖ, в полости перикарда сохраняется небольшое количество жидкости (расхождение листков до 5 мм), обнаружено незначительное количество жидкости в плевральных полостях. Состояние расценено как острый инфаркт миокарда (ИМ) нижней стенки ЛЖ без подъёма ST от 08.02.2020 г.

Учитывая сроки ИМ, отсутствие ангинозной боли за время госпитализации, коронарографию во время госпитализации не выполняли. Как следует из выписного эпикриза, течение заболевания осложнилось синдромом Дресслера, с 08.03.20 г. пациентка получала преднизолон, начиная с 30 мг/сут с последующим снижением дозы и отменой препарата. После выписки из стационара ангинозная боль не рецидивировала, одышка возникала при умеренной физической нагрузке (подъём на 3–4-й этаж).

Ухудшение состояния – с 05.04.2020 г. в виде появления вышеописанных жалоб на боль в грудной клетке и одышку, которые пациентка предъявляла при поступлении в нашу клинику, и что и послужило поводом для госпитализации.

В анамнезе – постменопаузальный остеопороз, лечения не получала. Наследственность: отец умер в 58 лет от ИМ. Аллергологический анамнез без особенностей, профессиональные вредности отрицает, гинекологический анамнез не отягощён. Контакты с лихорадящими и инфекционными больными за последние месяцы также отрицает.

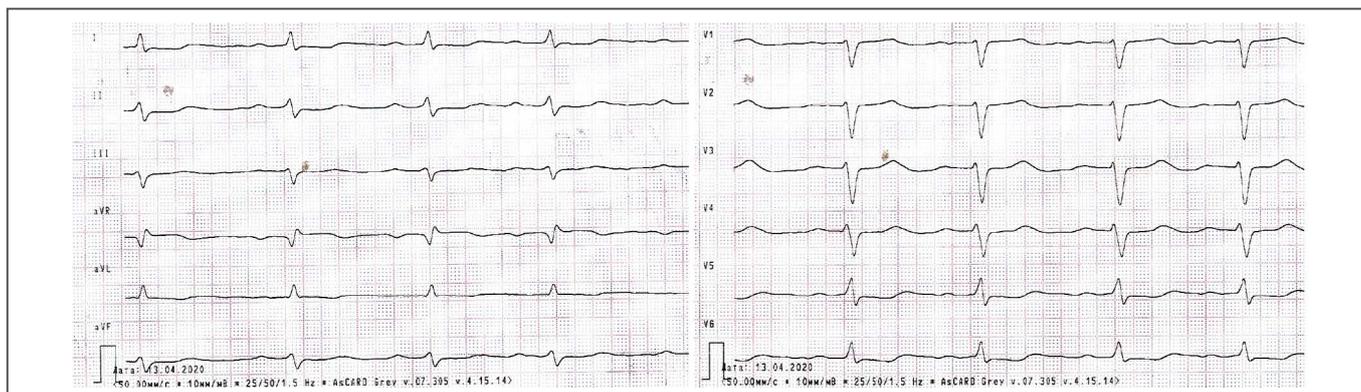


Рис. 1. ЭКГ пациентки М. при поступлении.

Fig. 1. Patient M. EKG upon admission.

### ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Объективно состояние при осмотре тяжёлое, заторможена. Лежит с приподнятым головным концом кровати (около 70°). Вены шеи набухшие, пульсируют. Кожный покров бледный, сухой, цианоза нет. Небольшая пастозность в области голеностопных суставов. При термометрии температура тела 36,3°C. Артериальное давление 80/60 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, 95 ударов в минуту, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается неинтенсивный систолический шум на верхушке. Частота дыхания – 20 в минуту, сатурация на атмосферном воздухе – 85%. Аускультативно дыхание жёсткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Начата подача увлажнённого кислорода через носовые канюли со скоростью 5 л/мин, на фоне инсуффляции кислородом сатурация – 97%.

На ЭКГ при поступлении: синусовый ритм с ЧСС 85 ударов в минуту, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации на переднебоковой стенке ЛЖ (рис. 1).

В клиническом анализе крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (число лейкоцитов –  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов –  $6,5 \times 10^9/\text{л}$ ), нормохромная нормоцитарная анемия лёгкой степени тяжести (число эритроцитов –  $3,52 \times 10^{12}/\text{л}$ , концентрация гемоглобина – 110 г/л, средний объём эритроцита – 85,6 фл при норме 75–91), среднее содержание гемоглобина в эритроците – 29,1 пг (норма 27–31).

В биохимическом анализе крови: повышение концентрации креатинина до 137 мкмоль/л (норма 44–97; расчётная скорость клубочковой фильтрации – СКФ – по формуле СКД-ЕР1 – 48 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ), мочевины – до 9,8 ммоль/л (норма 1,8–8,3), концентрация глюкозы – 7,4 ммоль/л (норма 3,4–6,2), наблюдали снижение содержания общего белка до 58 г/л (норма 65–85); активность аланинаминотрансферазы составила 27 ед/л (норма 0–42), аспартатаминотрансферазы – 31 ед/л (норма 0–42); уровень общего билирубина – 6,9 мкмоль/л (норма 3,4–19). Содержание тропонина при поступлении в отделение кардиореанимации – 154,4 пг/мл, через 6 ч – 174,9 пг/мл (норма до 100).

В клиническом анализе мочи: относительная плотность – 1,014, белок – 1,3 г/л, число эритроцитов – до 96/мкл, лейкоцитов – 356/мкл, зернистых цилиндров – 5 ед/мд.

Спустя 6 ч после поступления в связи с сохраняющимся дискомфортом в грудной клетке и повышенным содержанием тропонина выполнена коронарография: коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ –



Рис. 2. ЭхоКГ пациентки М. при поступлении. Отсутствует утолщение стенок ЛЖ (стрелка указывает на МЖП).

Fig. 2. Patient M. EoCG on admittance. There is no thickening of the walls of the left ventricle (arrow indicates an interventricular septum).

55%, ЛЖ не увеличен (конечно-диастолический размер – 45 мм, конечно-систолический размер – 32 мм, КДО – 90 мл, КСО – 45 мл), МЖП – 8,0 мм, задняя стенка ЛЖ – 7,0 мм; выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ – выраженная гипокинезия базальных, заднеперегородочного и нижнего сегментов, боковой стенки ЛЖ на срединном и базальном уровнях; правые отделы сердца и клапанный аппарат без особенностей; расхождение листков перикарда за задней стенкой ЛЖ 4–5 мм, за боковой стенкой ЛЖ и правого предсердия – 10–12 мм; присутствует жидкость в плевральных синусах (рис. 2).

### ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Учитывая клиническую картину (болевого синдром в грудной клетке, одышка), повышение содержания тропонина дважды, локальные нарушения сократимости при ЭхоКГ, результаты коронарографии (отсутствие значимых стенозов в коронарных артериях), рабочий диагноз сформулирован следующим образом: «Ишемическая болезнь сердца, ИМ без обструкции коронарных

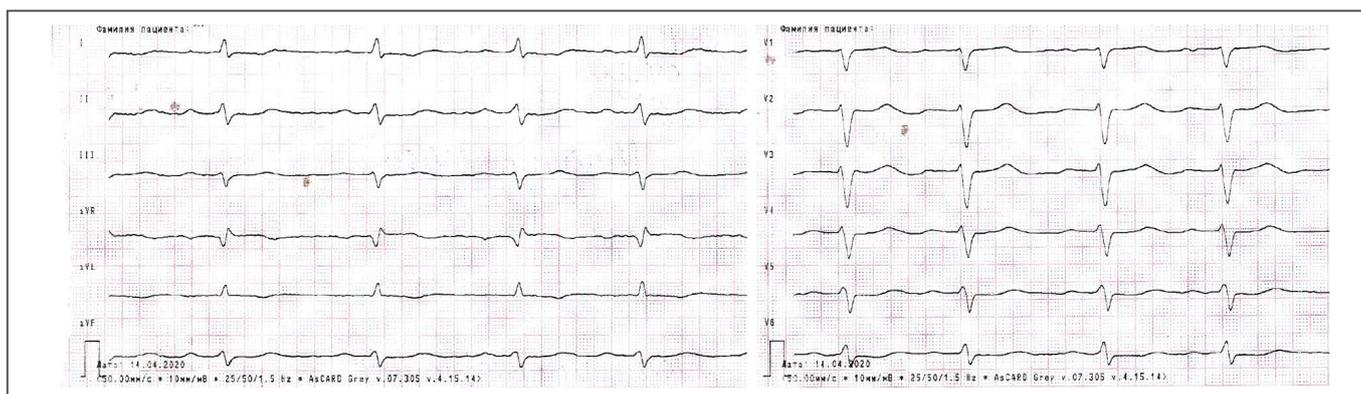


Рис. 3. ЭКГ пациентки М. в динамике.

Fig. 3. Patient M. 's EKG is moving.

артерий от 13.04.2020 г.». Однако уверенности в диагнозе ИМ не было, поскольку отсутствовали признаки ИМ по ЭКГ, наблюдалось умеренное повышение концентрации тропонина, имелась информация из анамнеза о плеврите и перикардите (с успешным лечением преднизолоном), присутствовали анемия, протеинурия, гематурия, уменьшение СКФ. Ввиду этого с учётом имеющейся сердечной недостаточности требовал исключения диагноза миокардита, возможно, в рамках системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), по поводу чего проведено дальнейшее обследование. Показатели С-реактивного белка, альбуминов, электролитов, сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, тиреотропного гормона, паратгормона, остеокальцина находились в пределах референсных значений.

Липидограмма: общий холестерин – 5,9 ммоль/л, триглицериды – 2,9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,36 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 3,24 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 3,3. Уровень D-димера и остальные показатели коагулограммы – без патологических отклонений. Однако концентрация предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) оказалась равной 35 000 пг/мл (норма 300–900).

По данным рентгенографии очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, визуализируется небольшое количество жидкости в правой плевральной полости.

Больная оставалась диагностически неясной. Ведущим признаком заболевания являлась сердечная недостаточность с сохранной ФВ ЛЖ и очень высокими значениями NT-proBNP. Взят скрининговый анализ на СЗСТ. Выполнить магнитно-резонансную томографию сердца в связи с отсутствием соответствующего оборудования в клинике не представлялось возможным. Состояние больной оставалось тяжёлым, сохранялись жалобы на дискомфорт давящего характера за грудиной в покое, одышку, гипотензию. При повторной ЭКГ (рис. 3) – без существенной динамики, при ЭхоКГ, выполненной в условиях отделения реанимации через 12 ч после поступления, наблюдали снижение ФВ ЛЖ до 40%, появление акинезии МЖП на всём протяжении, в остальном – без динамики.

Несмотря на проводимую медикаментозную терапию (кардиомагнил – 75 мг/сут, клопидогрел – 75 мг/сут, эноксапарин – 40 мг/сут, метопролол – 25 мг/сут, фуросемид – 20 мг/ч, дофамин – 2 мкг/кг в минуту) улучшения состояния пациентка не отмечала.

#### ДИНАМИКА И ИСХОДЫ

14.04.2020 г., спустя сутки после поступления, в 11:50 произошло резкое ухудшение самочувствия, выражавшееся в нарастании одышки на фоне инсуффляции кислородом, с последующей остановкой кровообращения. Первая сердечно-лёгочная реани-

мация в течение 15 мин оказалась успешной. Далее последовали повторные остановки кровообращения с асистолиями, последняя из которых завершилась клинической смертью в 13:10. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин эффекта не принесли, в 13:40 была констатирована биологическая смерть.

#### ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основной: «Ишемическая болезнь сердца: ИМ без обструкции коронарных артерий от 13.04.2020 г., повторный, переднебоковой стенки ЛЖ (?). Постинфарктный кардиосклероз (ИМ нижней стенки ЛЖ без подъёма сегмента ST от 08.02.2020 г.). Системное неverified заболевание соединительной ткани?»

Фоновое заболевание: «Гипертоническая болезнь, II стадия, 1-я степень, риск сердечно-сосудистых осложнений 4».

Осложнения: «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной ФВ ЛЖ, III функциональный класс по NYHA, асистолия 14.04.2020 г.».

По результатам патологоанатомического исследования постинфарктных очаговых изменений в миокарде не обнаружено, клапаны сердца внешне без особенностей, в коронарных артериях атеросклероз не выражен, стенозов нет. Гистологически верифицирован системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца и (в меньшей степени) почек и других органов: в сердце присутствуют отложения амилоида, в основном в стенках сосудов, также они зафиксированы в строме миокарда, клапанах сердца, почках, печени, селезёнке, лёгких, поджелудочной, щитовидной и паращитовидных железах (рис. 4, 5). Толщина стенки ЛЖ – 10–12 мм, толщина МЖП – 10 мм, толщина стенки правого желудочка – 2 мм, масса сердца – 360 г. Для установления типа амилоида выполнено иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка. На основании результатов исследования установлен диагноз AL-к-амилоидоза.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, AL-амилоидоз встречается с частотой от 9,7 до 14,0 случаев на 1 млн человек в год [3]. Поражение сердца при AL-амилоидозе обнаруживают в 50–90% случаев и, как правило, всегда на фоне поражения других органов, чаще всего – почек, а также сосудов, периферической нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, мягких тканей и др. [1]. Изолированное вовлечение сердца встречается менее чем в 5% случаев [4].

Согласно существующим данным, несмотря на то что больные с кардиальным AL-амилоидозом моложе, имеют меньше сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, у них быстрее развивается сердечная недостаточность и выше леталь-

ность по сравнению с пациентами с транстретиновым амилоидозом, при котором также часто поражается сердце [5].

Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной прижизненной диагностики системного амилоидоза с поражением сердца, что, в первую очередь, связано с неспецифичностью развивающихся симптомов, а также с быстро прогрессирующим течением заболевания.

Традиционно считается, что амилоидоз сердца приводит к утолщению стенок миокарда как ЛЖ, так и правого желудочка и нарушению их наполнения – так называемым рестриктивным изменениям [3, 6]. Согласно данным, опубликованным А. Martinez-Naharro и соавт., при выполнении магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии сердца больным с амилоидозом гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) выявляется у 82% пациентов с AL-амилоидозом и у 97% пациентов с транстретиновым амилоидозом [6]. Как известно, по предложенным экспертами алгоритмам диагностики кардиального амилоидоза начинать дифференциальную диагностику предлагается именно с оценки толщины стенок миокарда, условно обозначаемой как «ГЛЖ», и рестриктивного типа наполнения ЛЖ [3, 7, 8]. В нашем случае согласно результатам повторных ЭхоКГ у пациентки отсутствовали признаки ГЛЖ и гипертрофии правого желудочка, а также проявления рестриктивной кардиомиопатии и низкого вольтажа комплексов ЭКГ, что характерно для амилоидоза сердца. Именно все эти обстоятельства позволили нам исключить диагноз амилоидоза, при том, что наша клиника имеет достаточно большой опыт диагностики этого заболевания [9–11].

Вместе с тем у пациентки имелись стигмы амилоидоза: гипотензия (хотя её можно было объяснить тяжёлой хронической сердечной недостаточностью), а также системные проявления – признаки поражения почек (протеинурия, гематурия, снижение СКФ), а также плеврит и перикардит в анамнезе (что могло объясняться предполагаемым диагнозом СЗСТ). Наряду с этим, у больной присутствовали ангинозный болевой синдром, ишемический анамнез, включая установленный квалифицированными специалистами при предыдущей госпитализации диагноз перенесённого ИМ, а также признаки локальных нарушений сократимости миокарда, факторы риска сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, отягощённый семейный анамнез, нарушения липидного обмена), что и послужило основанием остановиться на диагнозе повторного ИМ. Однако у пациентки отсутствовало обструктивное поражение коронарного русла, что, безусловно, вызывало вопросы и требовало исключения миокардита, в том числе в рамках СЗСТ. К сожалению, больная находилась в клинике всего лишь чуть более суток, поэтому получить ответы на возникшие вопросы не удалось.

Оценивая ретроспективно описанный клинический случай, мы пришли к следующим выводам. Кардиальный амилоидоз, протекающий с преимущественным периваскулярным отложением амилоида, может имитировать ишемическую болезнь сердца, в том числе ИМ, и не сопровождается утолщением стенок миокарда с возникновением рестриктивной кардиомиопатии. Развивающаяся в этом случае сердечная недостаточность, по-видимому, обусловлена выраженными микроваскулярными нарушениями, присутствие которых доказано при данной патологии [3, 8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии сердечной недостаточности с сохранной ФВ ЛЖ, в том числе и при отсутствии утолщения стенок миокарда, а также при ИМ без обструкции коронарных артерий, необходимо исключать кардиальный амилоидоз, тем более если у пациента имеются стигмы этого заболевания [12].

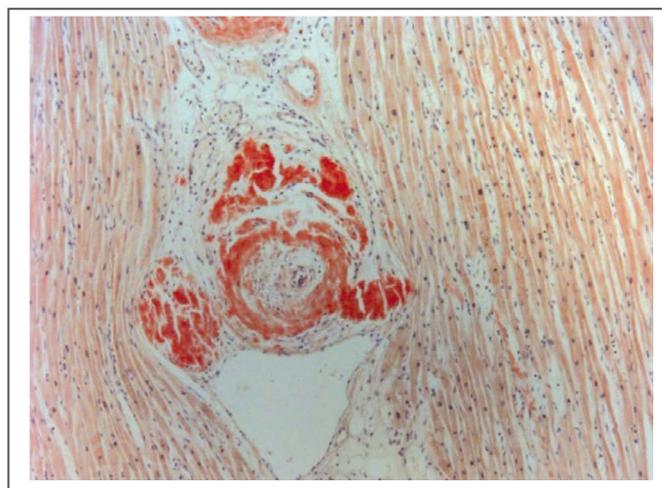


Рис. 4. Периваскулярное отложение амилоида по результатам гистологического исследования. Ув. 100. Окраска Конго красным.  
Fig. 4. Perivascular amyloid deposition based on histological studies. Magnification 100. Congo red.

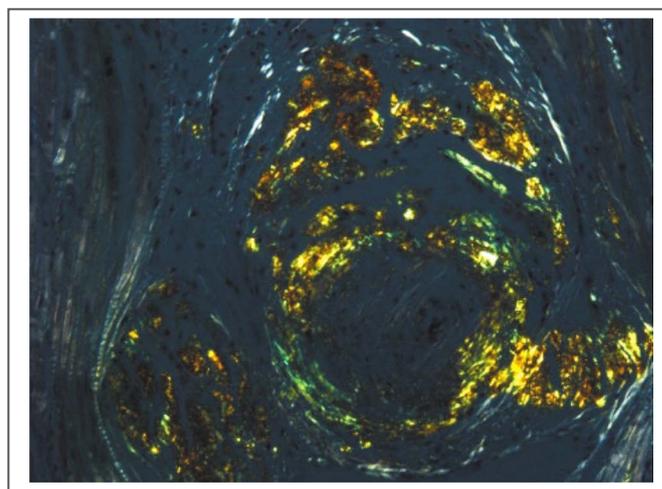


Рис. 5. Периваскулярное отложение амилоида по результатам гистологического исследования. Ув. 20. Окраска Конго красным. Микроскопия в поляризованном свете. Миокард.  
Fig. 5. Perivascular amyloid deposition based on histological studies. Magnification 20. Congo coloration red. Microscopy in polarized light. Myocardium.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

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

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

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

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All

authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Болдуева Светлана Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(921)941-66-70; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-084X

**Евдокимов Дмитрий Сергеевич** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-3107-1691

**Рождественская Марина Витальевна** – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием стационара, рук-ль по направлению «кардиология» Многопрофильной клиники «Скандинавия», ООО «АВА-ПЕТЕР». ORCID: 0000-0002-6298-547X

**Винничук Сергей Анатольевич** – канд. мед. наук доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9590-6678

**Митрофанова Любовь Борисовна** – д-р мед. наук, доц., зав. НИЛ патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-0735-7822

✉ **Svetlana A. Boldueva** – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1898-084X

**Dmitrii S. Evdokimov** – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-3107-1691

**Marina V. Rozhdestvenskaya** – Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Clinic «Scandinavia», LLC «AVA-PETER». ORCID: 0000-0002-6298-547X

**Sergey A. Vinnichuk** – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-9590-6678

**Lubov B. Mitrofanova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0003-0735-7822

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бижанишвили Т.Г., и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):487-96 [Gudkova AY, Lapekin SV, Bezhanishvili TG, et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):487-96 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200689
- Пашовкина О.В., Путинцев В.А., Богомолов Д.В., и др. Случай пост-мортальной диагностики плазмцитомы и системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Литературная справка. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4(2):52-61 [Pashovkina OV, Putintsev VA, Bogomolov DV, et al. The case of post-mortem diagnosis of plasmacytoma and systemic AL-amyloidosis with primary cardiac involvement. Literary references. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;4(2):52-61 (in Russian)]. DOI:10.26269/9hyn-vv44
- Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020;84(9):1610-71. DOI:10.1253/circj.CJ-20-0110
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(6):430-57 [Reznik EV, Nguyen TL, Stepanova EA, et al. Cardiac Amyloidosis: Internist and Cardiologist Insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430-57 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Itzhaki Ben Zadok O, Vaturi M, Vaxman I, et al. Differences in the characteristics and contemporary cardiac outcomes of patients with light-chain versus transthyretin cardiac amyloidosis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255487. DOI:10.1371/journal.pone.0255487
- Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77. DOI:10.1016/j.jacc.2017.05.053
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072
- Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):13-24 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
- Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Богданова Е.В., Соловьева Т.С. Первичный системный амилоидоз с поражением сердца и коронарных артерий. *Кардиология*. 2010;50(6):92-4 [Boldueva SA, Samokhvalova MV, Bogdanova EV, Solov'eva TC. Primary Systemic Amyloidosis With Involvement of the Heart and Coronary Arteries. *Kardiologija*. 2010;50(6):92-4 (in Russian)].
- Болдуева С.А., Облавацкий Д.В., Грохотова В.В., и др. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания. *Нефрология*. 2017;21(6):78-85 [Boldueva SA, Oblavatskii DV, Grokhotova VV, et al. A clinical case of systemic AL-amyloidosis with peculiar disease presentation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(6):78-85 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-6-78-85
- Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Швец Н.С., и др. Системный транстиретиновый амилоидоз с рецидивирующими плевральными выпотами у пожилой пациентки. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021;13(3):91-8 [Boldueva SA, Evdokimov DS, Shvets NS, et al. Systemic transthyretin amyloidosis in the elderly patient with recurrent pleural effusions. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):91-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov79512
- Li J, Wang HY, Bian N, et al. Cardiac involvement in light chain amyloidosis: a case report. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(6):373-8. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.06.007



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 08.07.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована /  
Article published: 25.11.2022

# Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия): клиническое наблюдение

А.Г. Евдокимова✉, Р.И. Стрюк, В.В. Евдокимов, Г.В. Воронина, И.С. Михайлова, А.А. Голикова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Синдром такоцубо (СТ) – остроразвивающаяся обратимая дисфункция миокарда, приводящая к баллонированию левого желудочка во время систолы и развитию острой сердечной недостаточности в 15–45% случаев. Различают первичный и вторичный СТ. В статье отражены вопросы патогенеза, обсуждены клинические проявления и современные критерии диагностики этого заболевания. Приведён клинический пример первичного варианта СТ, напоминающего острый коронарный синдром.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, клинический случай

**Для цитирования:** Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Евдокимов В.В., Воронина Г.В., Михайлова И.С., Голикова А.А. Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия): клиническое наблюдение. *CardioСоматика*. 2022;13(2):107–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110908>

## CASE REPORT

# Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy): case report

Anna G. Evdokimova✉, Raisa I. Struk, Vladimir V. Evdokimov, Galina V. Voronina, Irina S. Mikhailova, Anna A. Golikova

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## ABSTRACT

Takotsubo syndrome (CT) is an acutely developing reversible myocardial dysfunction, leading to left ventricular ballooning during systole and the development of acute heart failure in 15–45% of cases. There are primary and secondary CT. The article reflects the issues of pathogenesis, clinical manifestations and modern criteria for the diagnosis of this disease. A clinical case of the primary variant of CT, resembling acute coronary syndrome, is given.

**Keywords:** takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, clinical case

**For citation:** Evdokimova AG, Struk RI, Evdokimov VV, Voronina GV, Mikhailova IS, Golikova AA. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy): case report. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):107–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110908>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром такоцубо (СТ; takotsubo-кардиомиопатия), или стресс-индуцированная кардиомиопатия, также называемая синдромом разбитого сердца, синдромом апикального баллонирования или преходящей дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), становится всё более известным. Впервые он был описан в Японии в 1990 г. Н. Sato и соавт. [1]. Термин «такоцубо» (tako-tsubo) в переводе с японского языка означает приспособление для ловли осьминогов – керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком. Именно такую форму у больных приобретает ЛЖ в систолу, что видно при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) и объясняется отсутствием сокращения верхушки ЛЖ с одновременным избыточным сокращением базальных отделов (рис. 1, 2). СТ обычно характеризуется транзиторной систолической дисфункцией и обширной акинезией апикальных и/или средних сегментов

ЛЖ, жалобами и изменениями при выполнении электрокардиографии (ЭКГ; рис. 3), имитирующими острый коронарный синдром (ОКС), но при отсутствии значимой обструкции коронарных артерий, а также с ограниченным выбросом сердечных маркеров [2, 3].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ

К факторам риска, которые обычно связаны с развитием стрессовой кардиомиопатии, следует отнести курение, злоупотребление алкоголем, тревожные состояния и гиперлипидемию. Провоцирующими факторами могут выступать физический или эмоциональный стресс, внезапное падение артериального давления (АД), тяжёлая болезнь, операция или медицинская процедура, сильная боль, приступ бронхиальной астмы и т.д. В целом к предрасполагающим причинам могут быть отнесены гормональные, генетические и неврологические факторы [3, 4].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БАБ – β-адреноблокаторы

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

МНУП – мозговой натрийуретический пептид

ОКС – острый коронарный синдром

ОСН – острая сердечная недостаточность

СТ – синдром такоцубо

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФЖ – фибрилляция желудочков

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AV-блокада – атриовентрикулярная блокада

VA-ЭКМО – венозно-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

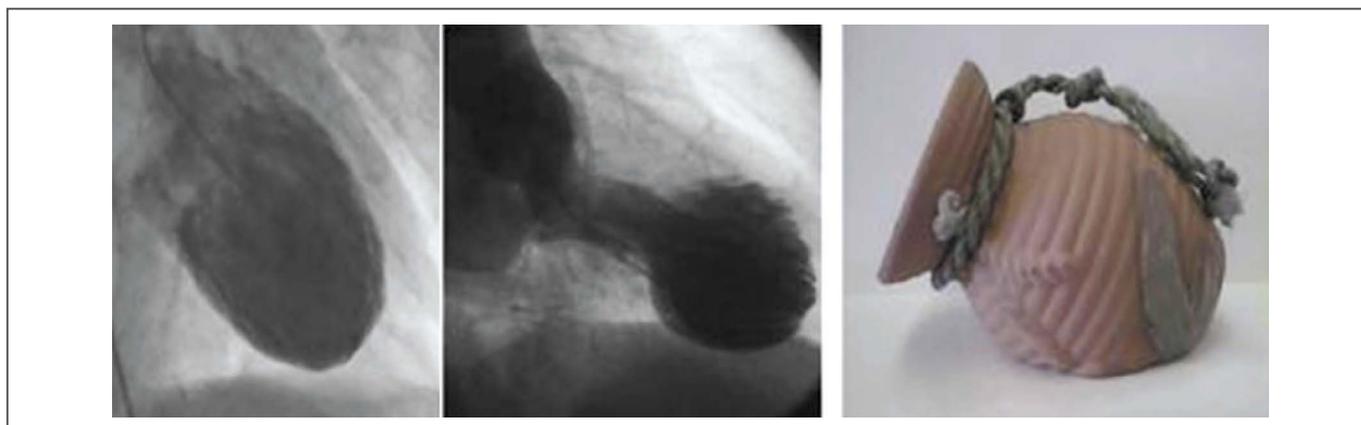


Рис. 1. Результаты вентрикулографии. Размеры ЛЖ в диастолу (слева). Признаки систолического (средний рис.) баллонирования верхушки ЛЖ при кардиомиопатии такоцубо. Горшок для ловли осьминога (справа).

Fig. 1. Results of ventriculography. Dimensions of left ventricle in diastol (left). Symptoms of systolic (Middle Fig.) ballooning of the top of the left ventricle in takotsubo cardiomyopathy. Octopus pot (right).

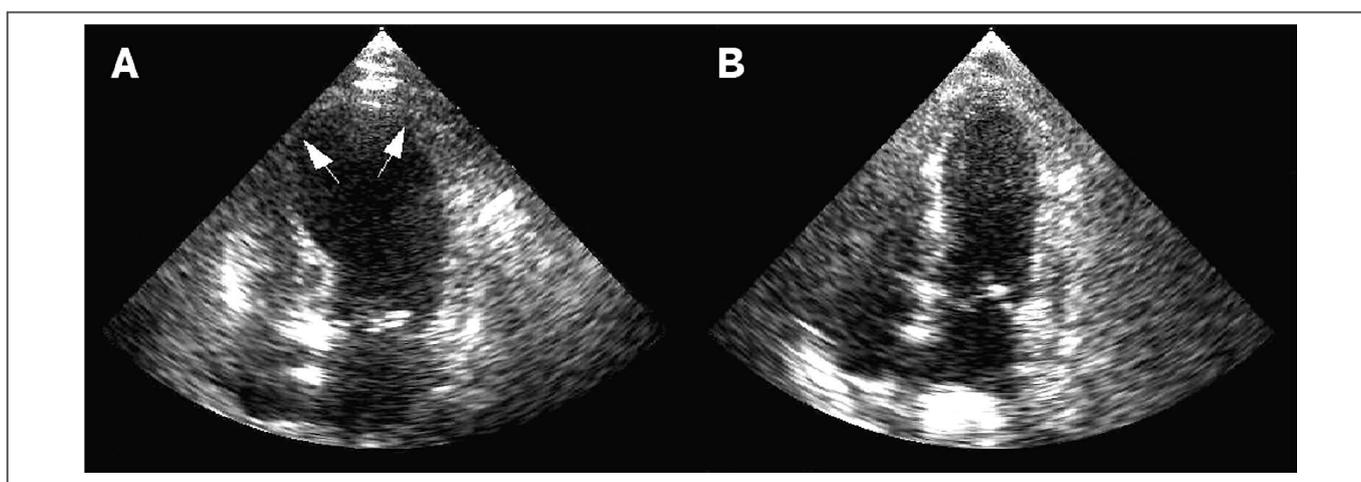


Рис. 2. Результаты ЭхоКГ. А – баллонирование верхушки в остром периоде кардиомиопатии такоцубо, В – исчезновение патологических изменений в процессе наблюдения.

Fig. 2. Echo results. A – punctuation of the apex in the acute period of takotsubo cardiomyopathy, B – elimination of pathological changes during observation.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Около 30 лет назад СТ описывали только у японских пациентов. Однако на данный момент во всём мире по статистике 2% из 300 тыс. сердечных приступов приходится на это заболевание, что является результатом хорошей информированности врачей, улучшения качества диагностики, включая неотложную коронароангиографию (КАГ), и установления чётких критериев для постановки диагноза.

Стресс-индуцированная кардиомиопатия гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Исследователи считают, что женщины более уязвимы из-за снижения у них уровня эстрогенов на фоне менопаузы. Этот вид кардиомиопатии диагностируется и у детей, что объясняется тем, что дифференцировка надпочечников продолжается после рождения ребёнка вплоть до 14–16 лет, это и объясняет некорректный ответ на стресс [4, 5].

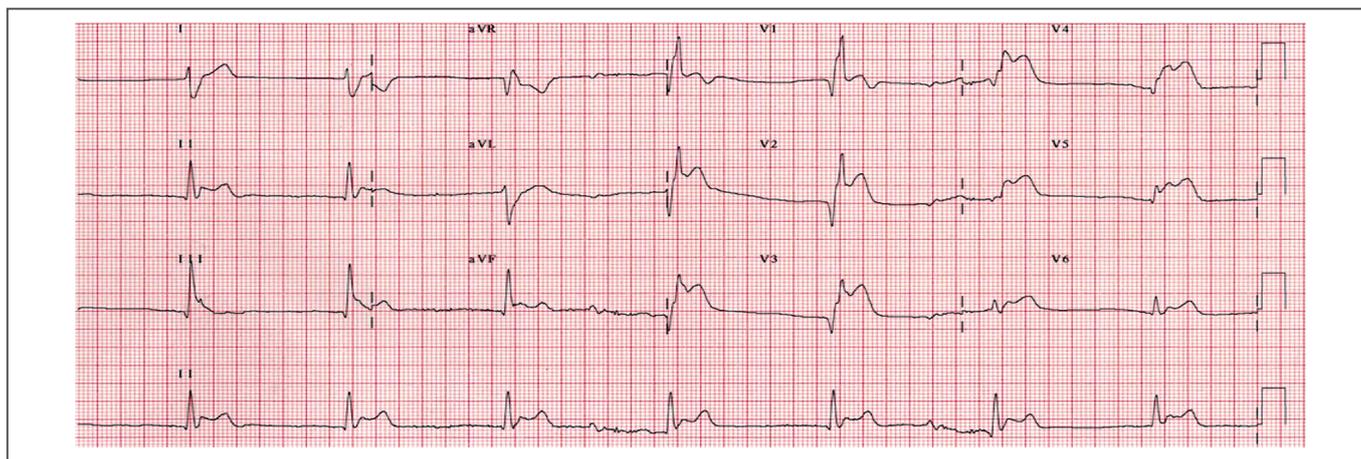
### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетические механизмы поражения миокарда при СТ изучены недостаточно. Предполагается прямое токсическое воздействие катехоламинов и продуктов их окисления на кардиомиоциты, спазм коронарных артерий, развитие микрососудистой дисфункции в сочетании с гибернацией миокарда. Чрезмерное повышение концентрации катехоламинов стимулирует β-адренорецепторы кардиомиоцитов, приводит к повышению активно-

сти аденилатциклазы за счёт увеличения интенсивности синтеза белка Gs и образованию в дальнейшем циклического аденозинмонофосфата, который активирует протеинкиназу, фосфорилирующую кальциевые каналы, что способствует их открытию. Повышение концентрации ионов кальция в крови ведёт к активации Ca<sup>2+</sup>-зависимых протеаз и обменных натрий-кальциевых каналов, влияющих на тоничность и диастолические размеры ЛЖ. Это способствует ускорению окислительных процессов и накоплению активных форм кислорода, в итоге повышается активность каспаз, развивается апоптоз (вплоть до некроза кардиомиоцитов), при этом страдает сократительная способность миокарда, интегральным показателем которой является снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Изменения внутрисердечной гемодинамики при СТ чётко не установлены и требуют дальнейшего изучения [2, 3, 5].

Ряд авторов предполагают наличие в остром периоде развития СТ 2 фаз:

- 1-я фаза СТ характеризуется системной вазоконстрикцией, увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, ростом постнагрузки и конечного систолического давления в ЛЖ; по данным ЭхоКГ выявляется гиперкинезия базальных сегментов;
- 2-я фаза, во время которой развиваются острая дисфункция верхушки, парадоксальная вазодилатация, снижение сер-



**Рис. 3. Результаты ЭКГ. Инфарктоподобные изменения: узловый ритм, 2 блокированных предсердных экстрасистол по отведению II, частота сердечных сокращений – 43 в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Комплекс QRS – 0,16', интервал Q–T – 0,44', Q V<sub>1–4</sub>, подъем сегмента ST в отведениях II, III, V<sub>2–6</sub>, регресс – в RV<sub>4–6</sub>. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.**  
**Fig. 3. Ekg results. Infarction-like changes: nodular rhythm, 2 blocked atrial extrasystols at withdrawal II, heart rate 43 per minute. Deflection of the heart's electrical axis to the right. Complex QRS – 0,16', interval Q–T – 0,44', Q V<sub>1–4</sub>, rise of segment ST in leads II, III, V<sub>2–6</sub>, regress – in RV<sub>4–6</sub>. Complete blockade of the right foot of the His beam.**

дечного выброса и, как следствие, системная гипотензия с развитием острой сердечной недостаточности; на ЭхоКГ появляются зоны нарушения локальной сократимости с характерным паттерном баллонирования [3, 4].

Выделяют несколько вариантов поражения сердца при СТ:

- баллонирование в области верхушки и гиперкинез в базальном отделе, обструкция выходного тракта ЛЖ, акинез передней стенки и межжелудочковой перегородки (*апикальный тип*);
- баллонирование и акинез средних отделов, гиперкинез базальных и апикальных сегментов (*срединно-желудочковый тип*);
- гиперкинез верхушки сердца и акинез базальных отделов ЛЖ (*базальный/реверсивный тип*);
- ограниченное поражение, локализирующееся в передней стенке (*фокальный тип*) [4, 5].

### КЛАССИФИКАЦИЯ (INTER TAK, 2018)

- Класс I: СТ в связи с эмоциональным стрессом.
- Класс II: СТ в связи с физическим стрессом.
- Класс IIa: СТ после физической активности, медицинских вмешательств или процедур.
- Класс IIb: СТ после неврологических осложнений.
- Класс III: СТ без выявленного пускового фактора.

СТ может быть разделен на *первичный* и *вторичный*, в зависимости от причины его развития. Под первичным СТ предложено понимать классический вариант развития заболевания. Первичный СТ, как правило, обусловлен психоэмоциональным стрессом.

При первичном СТ симптомы развиваются остро и являются основной причиной госпитализации, чаще всего под маской ОКС или тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА).

Вторичный СТ развивается у больных, уже находящихся на стационарном лечении по поводу другой патологии. У этой группы пациентов внезапная активация симпатической нервной системы или повышение уровня катехоламинов вызывают СТ как осложнение первичного состояния либо проводимого лечения. К вторичному СТ также относят случаи ятрогенных воздействий, например, приём ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиков при приступе бронхиальной астмы или инфузию добутамина при проведении стресс-теста [2–4]. Более подробно основные причины развития вторичного СТ представлены в табл. 1.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Наиболее распространёнными симптомами СТ являются острая загрудинная боль (58,8% случаев), а также одышка (30% случаев), обмороки, тахикардия. К острым осложнениям стресс-индуцированной кардиомиопатии относят остановку сердца, тахи- (включая желудочковую тахикардию – ЖТ – и фибрилляцию желудочков – ФЖ) и брадиаритмии. Стресс-индуцированный гиперкинез ЛЖ может способствовать развитию шока и серьёзной митральной регургитации, верхушечному тромбообразованию и наступлению инсульта. Вероятность развития острой сердечной недостаточности (ОСН) возможно предсказать на основе наличия или отсутствия следующих 3 переменных: возраст >70 лет, наличие эмоционального и физического стресса, снижение ФВ ЛЖ <40%. СТ обычно рассматривают как доброкачественный синдром, поскольку патологические изменения носят обратимый характер. Однако временные, но глубокие очаговые изменения миокарда могут приводить к серьёзным осложнениям, вплоть до терминального состояния. Выделяют следующие внутрибольничные осложнения СТ [5, 6].

#### Частые осложнения:

- ОСН (12–45%);
- обструкция выводного тракта ЛЖ (10–25%);
- митральная недостаточность (14–28%);
- кардиогенный шок (6–20%).

#### Осложнения средней частоты:

- фибрилляция предсердий (5–15%);
- остановка сердца (4–6%);
- AV-блокада (5%).

#### Редкие осложнения:

- тахи-/брадиаритмии, ЖТ по типу «пируэт» (2–5%);
- ЖТ/ФЖ (3%);
- острый дефект межжелудочковой перегородки (<1%);
- смерть (1–4,5%).

К факторам риска развития госпитальных осложнений относят физическую активность (триггер СТ), мужской пол, острые неврологические/психические заболевания, повышение содержания тропонина >10 раз от верхней границы нормы, высокую концентрацию мозгового натрийуретического пептида (МНУП), лейкоцитоз, ФВ ЛЖ <45%.

Таблица 1. Основные причины развития вторичного СТ  
Table 1. Main causes of the development of secondary takotsubo syndrome

Причины	Клинические признаки
Эндокринные	Феохромоцитома, тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь Аддисона, гипонатриемия, синдром Пархона, синдром Сиппла
Неврологические и нейрохирургические	Субарахноидальное кровоизлияние, черепно-мозговая травма, спинальная травма, судорожный синдром, ишемический инсульт, <i>myasthenia gravis</i> , синдром задней обратной лейкоэнцефалопатии, энцефалит, синдром Гийена–Барре
Респираторные	ТЭЛА, пневмоторакс, обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких
Акушерские	Самопроизвольное патологическое прерывание беременности, роды, операция кесарева сечения по экстренным показаниям
Психиатрические	Панические атаки, попытка самоубийства, отмена наркотиков, электросудорожная терапия
Желудочно-кишечные	Острый холецистит, острый панкреатит, почечная колика, рвота, диарея, псевдомембранозный колит, перитонит
Инфекционные	Сепсис, пироплазмоз (бабезиоз)
Кардиологические	Стресс-ЭхоКГ с добутамином, радиочастотная абляция, имплантация электрокардиостимулятора, электрическая кардиоверсия, СТ, развившийся после остановки сердца, включая желудочковую тахикардию

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики, в основном с ОКС, используют различные диагностические критерии. До последнего времени наиболее популярным были критерии Mayo Clinic (США). Однако с 2018 г. рекомендуются международные критерии диагностики кардиомиопатии такоубо (InterTAK Diagnostic Criteria, 2018), представленные следующим образом [3, 5].

1. Транзиторная дисфункция миокарда ЛЖ в виде гипо-, а- или дискинезии, с баллонированием верхушки, срединных, базальных или локальных участков. Может вовлекаться правый желудочек. Возможны переходы между разными типами движения стенок. Зона нарушения сократимости обычно крупнее зоны кровоснабжения одной коронарной артерии, но иногда может соответствовать ей (локальный СТ).

2. Пусковым механизмом, предшествующим развитию СТ, может оказаться эмоциональный, физический или комбинированный стресс.

3. Неврологические нарушения (субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, транзиторная ишемическая атака или судороги), феохромоцитома могут стать пусковым механизмом СТ.

4. Наблюдаются новые нарушения ЭКГ (элевация/депрессия сегмента ST, инверсия зубца T и удлинение интервала Q–Tc); редко изменения на ЭКГ отсутствуют.

5. Умеренно повышены уровни биомаркёров (тропонины и креатинкиназа); содержание МНУП (BNP или NT-proBNP) в сыворотке крови часто значительно увеличено.

Таблица 2. Шкала стратификации риска СТ InterTAK (2018)  
Table 2. The InterTAK takotsubo syndrome risk stratification scale (2018)

Показатель, баллы	
Женский пол	25
Эмоциональный стресс	24
Физический стресс	13
Отсутствие депрессии сегмента ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12
Психические нарушения	11
Неврологические нарушения	9
Удлинение интервала Q–T	6
Интерпретация	
>70 баллов – вероятность СТ низкая/промежуточная	
<70 баллов – вероятность СТ высокая	

6. СТ не противоречит значительное поражение коронарных артерий.

7. Для исключения инфекционного миокардита и подтверждения диагноза СТ рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии сердца.

8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

### Методы диагностики СТ [3, 4]:

- ЭКГ;
- ЭхоКГ (оценка сократимости и локальных нарушений);
- КАГ (для исключения ОКС);
- магнитно-резонансная томография сердца (для исключения острого миокардита и подтверждения диагноза СТ);
- мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (при условии стабильного состояния больного).

### Лабораторные исследования:

- клинический анализ крови;
- МНУП (BNP или NT-proBNP);
- тропонины I и T, МВ-фракция креатинфосфокиназы;
- коагулограмма.

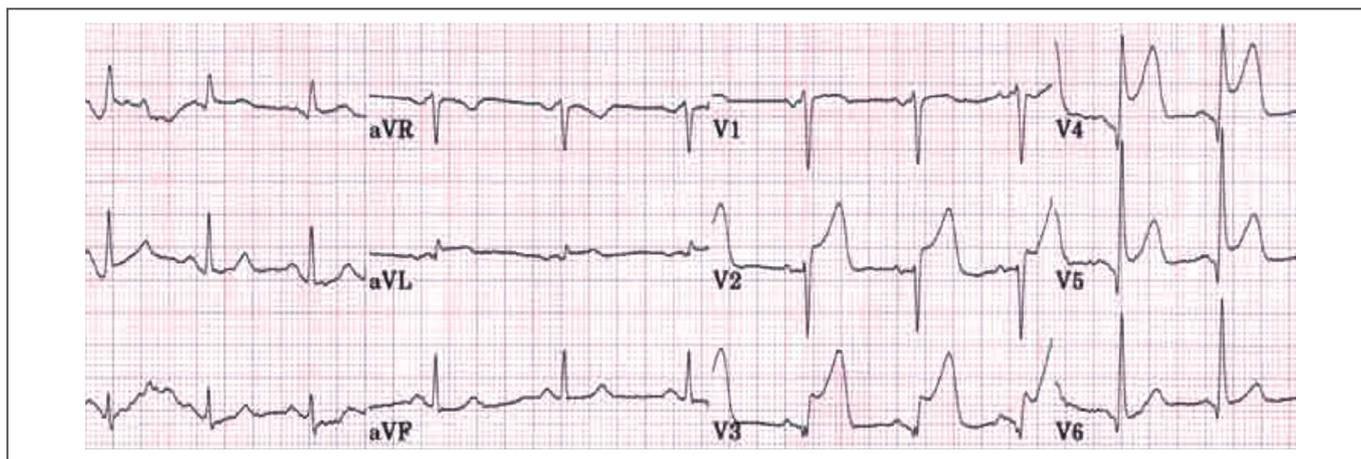
ЭКГ-признаки имитируют таковые при ОКС. Характерны инфарктоподобный подъём сегмента ST, наиболее часто – с локализацией в передних грудных отведениях; диффузная инверсия зубца T с удлинением интервала Q–T; неспецифические нарушения. Восстановление ЭКГ происходит на 2–3-й неделе болезни (см. рис. 3).

Наиболее специфические изменения выявляются при ЭхоКГ и контрастной вентрикулографии (см. рис. 1, 2). Трансторакальную ЭхоКГ считают методом выбора для определения варианта поражения миокарда и сократительной способности ЛЖ при СТ. Характерны а- или дискинез верхушки и средней части ЛЖ с гиперконтрактностью основания и обструкцией выходного тракта ЛЖ (taco-tsubo). Общая систолическая функция снижается, иногда значимо (до 20%).

По мнению отечественных исследователей, ЭхоКГ играет ведущую роль в диагностике СТ и позволяет отразить регресс нарушения функций сердца на основании динамики локальной сократимости и оценки локальной продольной деформации миокарда на базе технологии выявления пятен (speckle tracking) при двухмерном изображении [4]. Однако, невзирая на наличие различных форм СТ, характерно одинаковое восстановление функционального состояния ЛЖ в исходе заболевания [3, 4, 7].

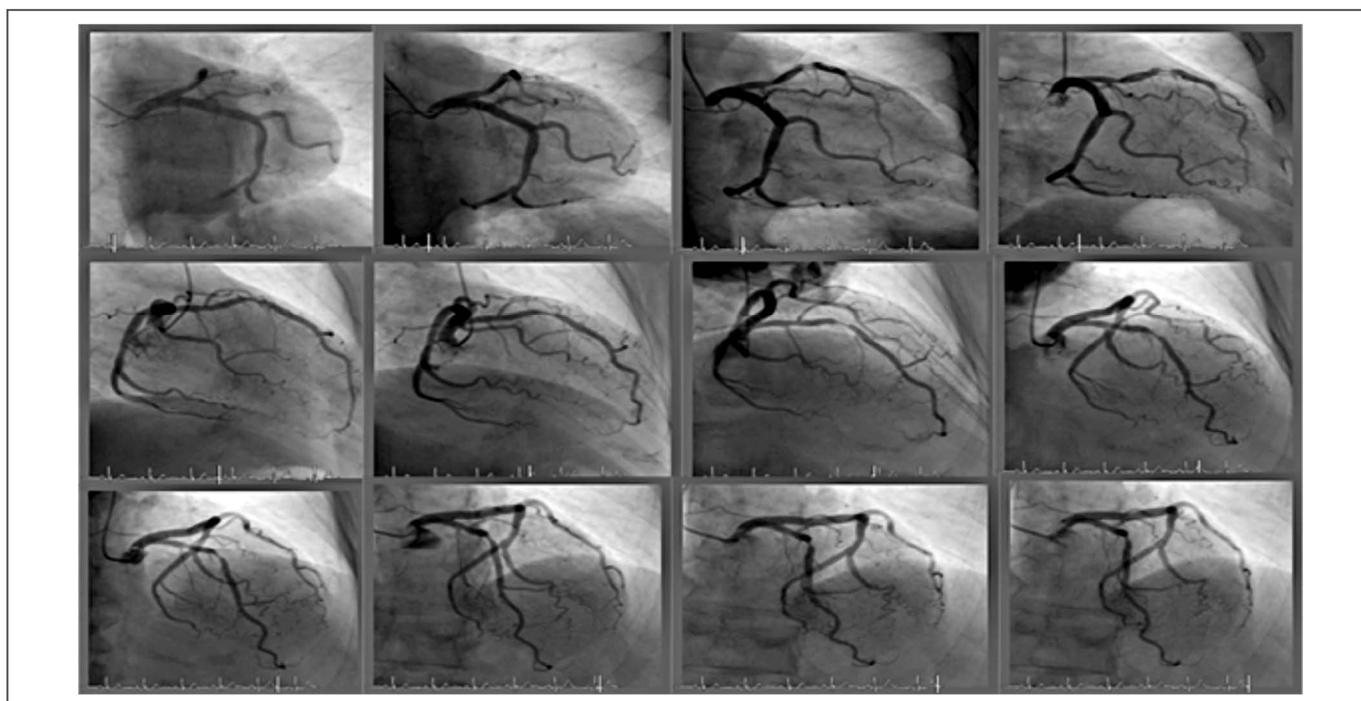
Ангиография с вентрикулографией также служит ценным методом диагностики. Принципиальное отличие СТ от ОКС – это отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий.





**Рис. 6.** Результаты ЭКГ пациентки К. Заключение: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений – 75 в минуту. Подъём ST в отведениях I, aVL, V<sub>2-4</sub>, депрессия ST в отведениях III, aVF, rSV<sub>2</sub>, qRV<sub>3</sub>. Признаки ранней реполяризации в отведениях V<sub>4-6</sub>. RV<sub>5</sub>>RV<sub>4</sub>. Гипертрофия ЛЖ, левого предсердия.

**Fig. 6.** Patient K’s EKG results. Conclusion: sinus rhythm, correct, heart rate 75 per minute. Rise of ST in leads I, aVL, V<sub>2-4</sub>, depression ST in leads III, aVF, rSV<sub>2</sub>, qRV<sub>3</sub>. Signs of early repolarization in leads V<sub>4-6</sub>. RV<sub>5</sub>>RV<sub>4</sub>. Hypertrophy LJ, left atrium.



**Рис. 7.** На серии КАГ пациентки К. от 14.05.2019 г. все коронарные артерии проходимы, атеросклеротические изменения не определяются.

**Fig. 7.** On the KAG series of patients K. from 14.05.2019. all coronary arteries are passable, atherosclerotic changes are not defined.

ты, если ФВ ЛЖ <30% или зарегистрирован большой размер ЛЖ в области верхушки сердца [6, 7].

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

За 2019 г. мы наблюдали 4 больных с СТ. Такая частота встречаемости, наиболее вероятно, связана с ростом уровня тревоги и стресса из-за сложившейся международной и общественной ситуации, снижением уровня жизни.

Приводим наиболее яркий пример этого заболевания.

**О ПАЦИЕНТЕ**

Пациентка К., 1969 г.р., госпитализирована экстренно, в связи с развитием интенсивной затяжной жгучей боли в области сердца. Из анамнеза известно, что после наступления менопаузы в течение 4 лет страдает гипертонической болезнью, максимальные цифры АД – 150/90 мм рт. ст., адаптирована к 120/75 мм рт. ст. В последнее

время принимала бисопролол (Конкор) в дозе 2,5 мг/сут. В ночь с 12 на 13 мая 2019 г. после эмоционального стресса впервые в жизни возникла давящая боль за грудиной, без иррадиации и связи с физической нагрузкой. Болевые ощущения продолжались около 2 сут, носили волнообразный характер. 14.05.2019 г. с сохраняющимся болевым синдромом самостоятельно обратилась в военное медицинское учреждение по месту работы.

**ФИЗИКАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

При осмотре установлено снижение АД до 80/50 мм рт. ст. На ЭКГ – картина острого, с подъёмом сегмента ST, инфаркта миокарда (рис. 6). Госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. Больная получала тикагрелор – 180 мг, ацетилсалициловую кислоту – 100 мг, гепарин натрия – 5000 ед внутривенно (однократно). Экстренно выполнена КАГ, на которой стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных

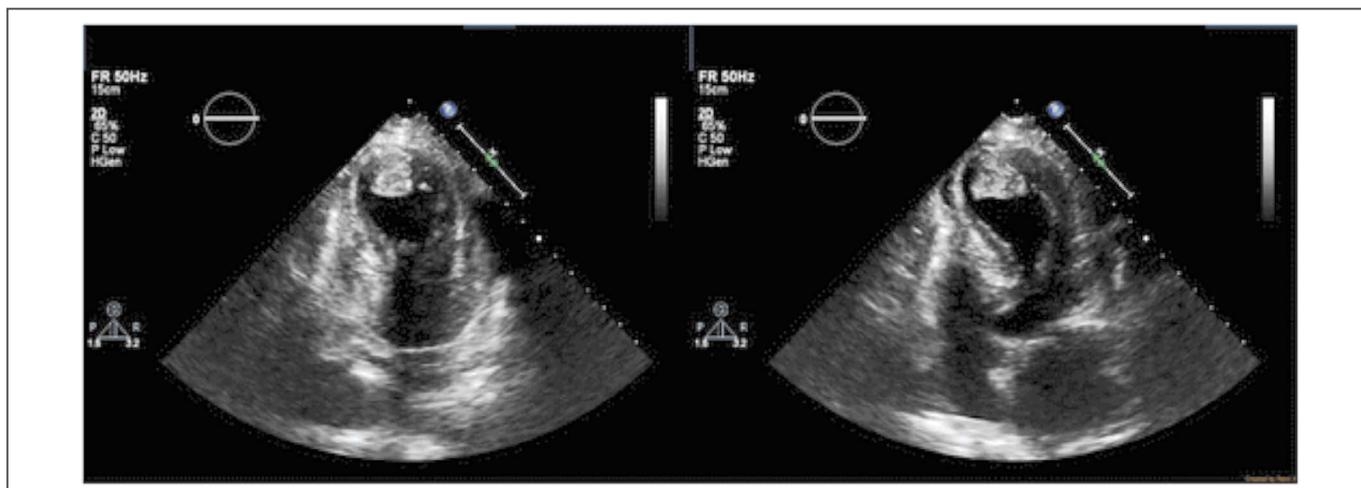


Рис. 8. Систолическое баллонирование вершины ЛЖ пациентки К. Тромб в вершине ЛЖ.

Fig. 8. Systolic perforation of patient's K. left ventricular apex clot at the top of the left ventricle.

артерий не выявлено (рис. 7). На ЭКГ от 14.05.2019 г. обнаружены изменения расценили как инфарктоподобные. Также была выполнена ЭхоКГ (рис. 8).

ЭхоКГ от 14.05.19 г.: шарообразное расширение верхушки, частично – средних отделов сердца. Нарушения локальной сократимости миокарда: акинезия всех сегментов верхушки, частично – средних, переднего, боковых, заднего, перегородочных сегментов ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена: ФВ ЛЖ – 45% по Симпсону.

Сцинтиграфия миокарда от 15.05.19 г.: признаки выраженного снижения перфузии ЛЖ в расширенной апикальной области, не соответствующие определённому бассейну коронарной артерии. ФВ ЛЖ – 45%.

Рентгенография органов грудной клетки от 14.05.19 г.: лёгочный рисунок обогащен за счёт сосудистого компонента, обусловленного перераспределёнными венозными сосудами. Корни лёгких с нечёткой структурой, расширены, подчёркнуты сосудистыми стволами. Видимые синусы свободны. Сердце митрально-трикуспидальной конфигурации, кардиоторакальный индекс – 0,59 (норма – 0,5). Тени мониторных датчиков. Заключение: нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения в виде венозной лёгочной гипертензии; кардиомегалия.

В анализе крови от 14.05.19 г.: тропонин Т – 800 пг/мл. Клинический анализ крови и коагулограмма без особенностей. В биохимическом анализе крови отмечено повышение активности креатинфосфокиназы до 721 ммоль/л, аспартатаминотрансферазы – до 96,4 ммоль/л, С-реактивного белка – до 8,97 ммоль/л; МНУП – 1010 пг/мл.

### ДИАГНОЗ

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентке поставлен клинический диагноз.

*Основное заболевание:* «Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо), первичный вариант, класс I».

*Осложнение основного заболевания:* «Тромбоз верхушки ЛЖ, острая сердечно-сосудистая недостаточность, умеренно выраженная».

*Сопутствующее заболевание:* «Гипертоническая болезнь I стадии, степень АГ1, риск сердечно-сосудистых осложнений 2».

### ЛЕЧЕНИЕ

• Стол №10. Наблюдение в отделении реанимации и интенсивной терапии на протяжении 72 ч, затем перевод в кардиологи-

ческое отделение. Эноксапарин – 80 мг подкожно однократно 7 дней, затем ривароксабан – 10 мг/сут для профилактики развития тромбоза до нормализации размеров ЛЖ.

- Метопролол-тарtrat – 12,5 мг 3 раза в сутки с увеличением дозы до 25 мг 3 раза в сутки.
- Лозартан – 12,5 мг 2 раза в сутки.
- Мельдоний – 250 мг внутривенно капельно на 0,9% физиологическом растворе 200,0 мл (N=10), затем – по 250 мг 2 раза в сутки сроком до 1,5 мес.

Назначенная терапия на 7-е сутки наблюдения привела к значительному улучшению состояния пациентки, явлений декомпенсации кровообращения не отмечено, боль в области сердца не рецидивировала. АД – 115/75 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 62 в минуту, лабораторные показатели нормализовались. По данным ЭхоКГ (16.05.19 г.) и при дальнейшем контроле внутрисердечный тромбоз ЛЖ и других камер сердца не определялся.

Повторное ЭхоКГ-исследование от 30.05.19 г.: отмечено нарастание ФВ ЛЖ до нормальных значений (65%), показатели внутрисердечной гемодинамики в норме, отсутствие зон нарушенной сократимости миокарда.

При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной полости (21.05.19 г.): гемодинамика в малом круге кровообращения восстановлена, кардиоторакальный индекс <0,5.

### ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Пациентка выписана через 3 нед наблюдения в стационаре в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить лечение карведилолом (12,5 мг 2 раза в сутки), лозартаном (25 мг/сут), мельдонием (250 мг 2 раза в сутки) с повторным осмотром через 3 мес.

Итак, пациентка 50 лет, находящаяся в постменопаузальном периоде, госпитализировалась по экстренным показаниям с подозрением на инфаркт миокарда. Результаты обследования позволили отвергнуть диагноз ИБС. Диагностирован СТ (стресс-индуцированная кардиомиопатия). В период течения заболевания определялся тромбоз верхушки ЛЖ, быстро разрешившийся. Имевшее место снижение ФВ ЛЖ в динамике восстановилось до нормы, зон нарушенной сократимости миокарда не определяется. Длительно сохранявшиеся изменения на ЭКГ (глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях от передней стенки ЛЖ) в дальнейшем нивелировались, и ЭКГ вернулась к норме через 30 дней наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СТ становится всё более актуальной проблемой в современной кардиологии и интенсивной терапии. В настоящее время в России мало статистических данных о распространённости этого заболевания и его прогнозе. Ещё меньше сведений о безопасных и эффективных методах лечения и профилактике заболевания. Как показала практика, СТ является одной из частых причин развития ОСН в раннем послеоперационном периоде и, вероятно, предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов в критическом состоянии. Таким образом, представляется важным дальнейшее детальное изучение этой патологии, в том числе и путём создания национального регистра.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентки на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

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

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Евдокимова Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959

**Стрюк Раиса Ивановна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ.

**Евдокимов Владимир Вячеславович** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3910-2488

**Воронина Галина Васильевна** – зав. кардиологическим отд-нием №1 клинической базы ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6558-4498

**Михайлова Ирина Сергеевна** – канд. мед. наук, зам. гл. врача клинической базы ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».

**Голикова Анна Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8118-9615

✉ **Anna G. Evdokimova** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3310-0959

**Raisa I. Struk** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

**Vladimir V. Evdokimov** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3910-2488

**Galina V. Voronina** – Department Head, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6558-4498

**Irina S. Mikhailova** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

**Anna A. Golikova** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8118-9615

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sato H, Tateishi H, Uhida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze R, Hon M, et al, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo: Kagakuhyourinsha, 1990.
- Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространённости и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):598-604 [Schilova AS, Schmotkina AO, Jafarova AA, Gilarov MYu. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598-604 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
- Новиков В.И., Новикова Т.Н. Кардиомиопатии. М.: МЕДпресс-информ, 2021 [Novikov VI, Novikova TN. Kardiomiopatii. Moscow: MEDpress-inform, 2021 (in Russian)].
- Алехин М.Н. Синдром такоцубо: значение эхокардиографии. *Кардиология*. 2017;57(7):80-7 [Alekhin MN. Syndrome takotsubo: of Value of Echocardiography. *Kardiologija*. 2017;57(7):80-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2017.7.10009
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Documenton Tacotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy076
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. DOI:10.1002/ejhf.424
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Documenton Tacotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2047-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehy077



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 14.09.2022

Статья принята к печати /  
The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована /  
Article published: 25.11.2022

# Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии

В.Н. Ларина✉, И.К. Скиба, В.Г. Ларин, М.П. Михайлузова, А.С. Скиба

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре обсуждаются взаимосвязь хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета 2-го типа, метаболические фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ), особенности патофизиологического взаимодействия сахарного диабета и ХСНсФВЛЖ. Показано, что неинфекционное хроническое воспаление, метаболические нарушения и сопутствующие патологии являются патофизиологической основой ХСНсФВЛЖ. Рассмотрены понятие диабетической кардиомиопатии, ее молекулярно-биологический механизм, а также текущие возможности терапии данной патологии с учётом влияния на прогноз.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический фенотип, прогноз, лечение, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

**Для цитирования:** Ларина В.Н., Скиба И.К., Ларин В.Г., Михайлузова М.П., Скиба А.С. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета: общие механизмы и возможная тактика терапии. CardioСоматика. 2022;13(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110912>

## REVIEW

# Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics

Vera N. Larina✉, Ivan K. Skiba, Vladimir G. Larin, Marina P. Mikhailusova, Angelina S. Skiba

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

The review discusses the relationship between chronic heart failure and diabetes mellitus type 2, metabolic phenotypes of patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), features of the pathophysiological interaction between diabetes mellitus and HFpEF. Chronic inflammatory condition, metabolic disorders and comorbidities are the pathophysiological basis of HFpEF. The review discusses the concept of diabetic cardiomyopathy, its molecular mechanism and current possibilities of treating this pathology, considering the impact on the prognosis.

**Keywords:** chronic heart failure, diabetes mellitus, metabolic phenotype, prognosis, treatment, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

**For citation:** Larina VN, Skiba IK, Larin VG, Mikhailusova MP, Skiba AS. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction amidst diabetes mellitus: from general mechanisms to possible therapy tactics. *Cardiosomatics*. 2022;13(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110912>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
ДИ – доверительный интервал  
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ФВ – фракция выброса  
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХСНсФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка  
ХСНснФВЛЖ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

## ВВЕДЕНИЕ

Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) часто неблагоприятен и зависит от множества факторов и условий, определяемых уровнем приверженности терапии; приемом лекарственных средств, противопоказанных при данной патологии; внезапно развившимися заболеваниями, такими как пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром и другими; тяжестью нарушений ритма сердца и проводимости, длительно существующими заболеваниями [1, 2].

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных ХСН, которое вносит определенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность таких пациентов [3, 4].

Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с ухудшением состояния и неблагоприятным прогнозом у лиц с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), по сравнению с пациентами, не страдающими СД. У пациентов с ХСН данное заболевание регистрируется в 26,1–40,0% случаев [5–8], в свою очередь, встречаемость ХСН у пациентов с СД колеблется от 10 до 22% и достигает 46–75% при ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВЛЖ) [3, 9], что свидетельствует о тесной взаимосвязи между этими патологиями.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

На долю ХСНсФВЛЖ приходится около 50% всех случаев сердечной недостаточности с максимальной встречаемостью в более старшем возрасте [10]. ХСНсФВЛЖ связана с высокой заболеваемостью и смертностью: 2-летний риск госпитализации достигает 35%, смертности – 14%, что практически аналогично или немного ниже последней при ХСН со сниженной ФВЛЖ (ХСнсФВЛЖ) [11]. Прогноз пациентов с ХСНсФВЛЖ сильно зависит от наличия и выраженности сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий, хронической болезни почек (ХБП), ожирения и СД. Из-за нарастающей распространенности вследствие глобального старения населения, неблагоприятного прогноза и ограниченных терапевтических возможностей данный фенотип считается одним из наиболее уязвимых в области сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внутренних болезней, требует изучения и решения ряда проблем.

Хроническую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка изначально рассматривали исключительно в качестве патологии сердца, характеризующейся диастолической дисфункцией, гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда. Со временем было установлено, что экстракардиальные механизмы также играют немаловажную роль в патофизиологии данного фенотипа, что способствовало переименованию его в многофакторное мультисистемное заболевание [12–15].

Действительно, ХСНсФВЛЖ представляет собой полиорганный синдром со множественными гетерогенными фенотипами и патофизиологическими расстройствами, затрагивающими сердечно-сосудистую, бронхолегочную, скелетно-мышечную, выделительную, иммунную и эндокринную системы организма. В частности, изменения миокарда у пациентов с ХСНсФВЛЖ характеризуются структурным ремоделированием и аномалиями на клеточном уровне: гипертрофией кардиомиоцитов, фиброзом и воспалением, которые приводят к нарушению диастолической функции левого желудочка, что в свою очередь усугубляется на фоне сопутствующего СД [16–19].

В настоящее время предложено выделять несколько фенотипов ХСНсФВЛЖ, ассоциированных с СД. S.J. Shah и соавт. [20] предложили подтип «разновидность патологий», определяемый наличием комбинации АГ, СД/метаболического синдрома, ожирения и/или ХБП. Авторы призвали научное медицинское сообщество к дискуссии для определения верного названия данной патологии: «болезнь воспаления», «болезнь кардиомиоцитов» или «болезнь митохондрий»? M. Obokata и соавт. [21] описали подтип «ожирение», включающий в себя концентрическую гипертрофию левого желудочка, дилатацию и дисфункцию правого желудочка, увеличение эпикардального жира. Данное предложение M. Obokata и соавт. не случайно, поскольку ожирение (лат. *adipositas, obesitas*) и СД 2-го типа в последние годы становятся актуальнейшими медицинскими и социальными проблемами в рамках нарастающей неинфекционной эпидемии, названной термином *globesity* (глобальность + ожирение), в связи с тем, что третья часть населения планеты (38%) имеет избыточную массу тела или ожирение и к 2030 году ожидается увеличение этого количества до ~1,1 млрд человек [22, 23].

Поскольку ХСНсФВЛЖ является действительно прогрессирующей гетерогенной комплексной патологией, вероятно, в основе патогенеза лежат субклиническое неинфекционное хроническое воспаление и метаболические нарушения, обусловленные кластером факторов риска и заболеваний [24–26].

Накопление чрезмерного количества эпикардальной адипозной ткани, продуцирующей медиаторы воспаления с высокой активностью, с последующим развитием микрососудистой и эндотелиальной дисфункции, формированием фиброза в прилегающем миокарде на фоне сохраненной ФВЛЖ, позволило выделить «воспалительно-метаболический» фенотип ХСНсФВЛЖ, который в большинстве случаев регистрируется у лиц женского пола в более старшем возрасте, с сопутствующими АГ, СД и метаболическими расстройствами [27]. Нарушение диастолической функции, повышенная миокардиальная жесткость и фиброз, увеличение давления наполнения левого желудочка и конечно-диастолического размера левого желудочка по результатам эхокардиографического исследования независимо от атеросклеротического вовлечения коронарных артерий, визуальные и лабораторные признаки системного неинфекционного воспаления на фоне экспансии и изменения активности адипозной ткани разной локализации, повышенная активность нейрогуморальных систем, микрососудистая эндотелиальная дисфункция – все это является неотъемлемыми характеристиками данного фенотипа сердечной недостаточности, особенно протекающей на фоне СД [28, 29].

## ПОНЯТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В основе связи между СД и сердечной недостаточностью находятся не только процессы, обусловленные нарушением кровоснабжения на фоне ишемической болезни сердца, но и метаболические нарушения, такие как глюкозотоксичность и липотоксичность, которые развиваются вследствие изменения микроциркуляции и капиллярной недостаточности, дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности [30].

Эндотелий сосудистого русла не зависит от инсулина, но является первичной мишенью для последнего. При длительно существующей гипергликемии химически высокоактивная глюкоза и продукты ее распада повреждают белки клеток крови и эндотелия сосудов. При инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушенной функции эндотелия нарушаются эффекты инсулина, снижается вазодилатирующая активность оксида азота, усиливается опосредованная эндотелином-1 вазоконстрикция

и повышается проницаемость эндотелия. Нарушенная функция эндотелия усугубляет гипергликемию и провоцирует развитие сердечно-сосудистых осложнений [31, 32].

В качестве ведущих факторов риска развития инсулинорезистентности рассматривают ожирение, нарушение липидного обмена, оксидативный стресс, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума, а также в последние годы изучается вклад липодистрофии, ассоциированной с инсулинорезистентностью и СД. Вышеперечисленные процессы инициируются вялотекущим воспалением адипозной ткани за счёт ее гипоксии, гипертрофии, инфильтрации макрофагами; секрецией цитокинов, запускающих в жировых клетках воспалительные сигнальные каскады с участием киназ [33].

В работе [34] при изучении маркеров инсулинорезистентности и адипокинового статуса в динамике через год после острого инфаркта миокарда у 94 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет [58,7 (52,2; 69,9) года] было подтверждено, что висцеральная жировая ткань наиболее тесно ассоциирована с риском развития СД 2-го типа (отношение шансов (ОШ) – 3,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,2–4,2, площадь под кривой – 0,91,  $p=0001$ ).

Предложено называть патологию сердца при отсутствии значимого поражения коронарных артерий, АГ и клапанных пороков сердца «диабетической кардиомиопатией» [35]. Существование этой патологии обсуждается на протяжении ряда лет, а отсутствие ее однозначных диагностических критериев не позволяет оценить точную встречаемость [36–38]. К примеру, у пациентов с ожирением, резистентностью к инсулину и дислипидемией из-за схожей дисфункции сердца, при отсутствии СД, данное состояние описывают как «липотоксическая кардиомиопатия» или «кардиомиопатия, ассоциированная с ожирением» [39]. В связи с этим на сегодняшний день диабетическая кардиомиопатия не рассматривается как уникальная клиническая единица и требует дальнейшего изучения (рис. 1) [5].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Механизм развития сердечной недостаточности, ассоциированной с СД, комплексный и не ограничивается развитием диабетической кардиомиопатии. Диабет-индуцированная гипергликемия и гиперинсулинемия приводят к повреждению капилляров, фиброзу и гипертрофии миокарда с митохондриальной дисфункцией. В кардиомиоцитах наблюдаются явления липотоксичности, а повышенный оксидативный стресс и воспаление приводят к фиброзу и гипертрофии миокарда. Свободные жирные кислоты (СЖК) и инсулин, стимулируя выработку воспалительных цитокинов, способствуют активации матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации протеинов внеклеточного матрикса и обуславливающих процессы ремоделирования сердца [40]. Нельзя исключить и ишемический генез сердечной недостаточности, ассоциированной с СД [41]. Выделяют следующие патогенетические механизмы сердечной недостаточности, ассоциированной с диабетом:

- ишемическая болезнь сердца;
- ишемия вследствие нарушения микроциркуляции;
- миокардиальный фиброз и гипертрофия миокарда левого желудочка;
- повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- нарушение энергетического метаболизма миокарда и липотоксичность:
  - а) снижение утилизации глюкозы миокардом вследствие абсолютного и относительного дефицита инсулина;

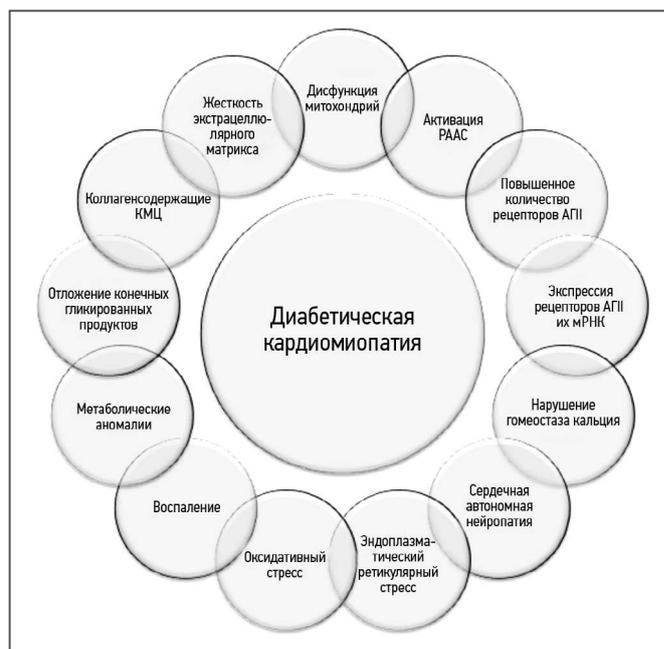


Рис. 1. Изменения в сердце при диабетической кардиомиопатии. КМЦ – кардиомиоциты; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АГ II – артериальная гипертензия II степени; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Fig. 1. Changes in the heart in diabetic cardiomyopathy.

- б) повышенное поглощение свободных жирных кислот, увеличение количества промежуточных продуктов липидного обмена и липотоксичность;
- оксидативный стресс в результате накопления конечных продуктов гликирования, повышенной активности РААС и митохондриальной дисфункции;
  - митохондриальная дисфункция;
  - воспаление;
  - нарушение обмена кальция в миокарде;
  - нарушения вегетативной регуляции сердца;
  - задержка натрия вследствие гиперинсулинемии.

Избыток циркулирующих СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот), количество которых увеличивается на фоне СД и ожирения, накапливается в жировой ткани в основном в виде триглицеридов, подавляет глюкозостимулирующую секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы с последующим их апоптозом, приводя к развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах. Эктопический жир, кроме адипоцитов висцерального жира и подкожно-жировой клетчатки, вызывает нарушение функции печени, поджелудочной железы, скелетных мышц и миокарда за счёт ухудшения функции митохондрий и окислительного стресса, приводя к липотоксичности, усугубляющей инсулинорезистентность и недостаточность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [42, 43].

Избыток СЖК в крови приводит к увеличению последних в кардиомиоцитах в виде липидных включений и триглицеридов, одновременно накапливаются диацилглицерол и церамид, разновидность сфинголипидов [39] – группы липидов, содержащих в своем составе молекулу алифатического спирта сфингозина. Церамиды рассматриваются в качестве медиаторов апоптоза клеток сердца и сосудов, провоцируют развитие атеросклероза, а их концентрация увеличивается при ишемии и АГ [44].

Диацилглицерол вызывает усиление оксидативного стресса и резистентности к инсулину посредством активации протеинкиназы С. Концентрация диацилглицерола повышается, что сопрово-

ждается увеличением количества протеинкиназы С на мембране и снижением активности в поврежденном миокарде протеинкиназы Akt, которая является ключевой мишенью PI3-киназного каскада, фосфорилирует белок AS160 (Akt substrate of 160 kDa), регулирующий выход Glut-4 на клеточную мембрану и транспорт глюкозы в клетку [45, 46].

Эти наблюдения позволяют предположить, что диацилглицерол является посредником для токсичных липидов в сердце, а церамид вызывает дисфункцию митохондрий и оксидативный стресс, увеличивает экспрессию мРНК мозгового натрийуретического пептида в кардиомиоцитах, способствует развитию гипертрофии и нарушению диастолической функции левого желудочка [47].

Механизмы, усиливающие оксидативный стресс на фоне СД, включают нарушение регуляции переноса электронов в митохондриях, повышение активности ренин-ангиотензивной системы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, накопление конечных продуктов гликирования, усиливающих в свою очередь продукцию активных форм кислорода, активирующих никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу, воспаление, миокардиальный фиброз и гипертрофию миокарда левого желудочка [48].

Резистентность к инсулину способствует снижению утилизации глюкозы и нарушению окисления липидов, что приводит к дисбалансу в поглощении и окислении жирных кислот с последующим развитием митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах с накоплением липидов и образованием большого количества активных форм кислорода, усиливающих оксидативный стресс. Хроническое воспаление на фоне СД опосредовано увеличением количества инфламасом – высокомолекулярных комплексов, активирующих воспалительные каспазы и интерлейкин-1 $\beta$  [49].

Другие патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности, ассоциированной с СД, включают в себя задержку натрия из-за гиперинсулинемии и дисфункции эндотелия сосудов, сердечную вегетативную дисрегуляцию или нейропатию с последующим нарушением контроля частоты сердечных сокращений и гемодинамики, повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, замедление его перемещения, снижение насосной функции Ca<sup>2+</sup> саркоплазматического ретикулума и нарушение обратного захвата Ca<sup>2+</sup> саркоплазматическим ретикулумом с развитием нарушения сократимости и релаксации миокарда при СД [50].

### **ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ**

Лечение пациентов с ХСН любого фенотипа и СД 2-го типа направлено на достижение целевого уровня гликемии, липидов сыворотки крови, снижение артериального давления и уменьшение сердечно-сосудистого риска. Терапия идентична независимо от наличия или отсутствия СД. Антидиабетические препараты действуют по-разному у пациентов с ХСН, в связи с чем необходимо отдавать предпочтение наиболее безопасным лекарственным средствам, которые снижают риск неблагоприятных событий, ассоциированных с сердечной недостаточностью.

В связи с этим с 2008 года принята позиция в отношении разработки и назначения новых «многоцелевых» гипогликемических препаратов, которые не повышают риск развития ССЗ, включая сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда и инсульт; дополнительно снижают массу тела, артериальное давление; улучшают липидный профиль; являются безопасными и высокоэффективными. Длительность исследований с участием

пациентов высокого сердечно-сосудистого риска должна быть не менее 2 лет [51].

Из-за существующей U-кривой между уровнем гликированного гемоглобина и смертностью у лиц с СД и ХСН сложно улучшить прогноз, используя только гипогликемические препараты. Кроме того, гипогликемия оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством активации симпатической нервной системы и системного неинфекционного воспаления, в связи с чем важно избегать развития гипогликемии у этой категории пациентов. Метаанализ 13 крупных контролируемых исследований с участием 34 533 пациентов с СД 2-го типа показал, что интенсивное сахароснижающее лечение не привело к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых событий, но, напротив, способствовало повышению риска развития сердечной недостаточности на 47% [52].

До 2021 года тактика ведения пациентов с ХСНсФВЛЖ в основном ограничивалась назначением диуретиков при застойных явлениях (IВ – 2016 год, IС – 2021 год) и лечением сопутствующей патологии с целью улучшения клинических симптомов, качества жизни и прогноза (IС), поскольку не существовало групп препаратов, благоприятно влияющих на прогноз при данной патологии.

В исследовании PARAGON-HF [53] с участием 4822 пациентов, имеющих ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ  $\geq 45\%$ , показана тенденция к лучшим результатам у пациентов с ХСНсФВЛЖ, получавших сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном, особенно у женщин с более низким значением ФВЛЖ, недавно госпитализированных по поводу ХСН. Дополнительно показан нефропротективный эффект сакубитрила/валсартана по результатам ретроспективного исследования у 274 пациентов в возрасте 72,7 года с ХБП I–II стадии и ХСНсФВЛЖ (в среднем – 54%),  $p < 0,01$  [54].

В 2016 году впервые предложено рекомендовать эмпаглифлозин для лечения пациентов с СД 2-го типа в целях предупреждения развития сердечной недостаточности или продления жизни (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B) [55, 56] по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, где эмпаглифлозин продемонстрировал снижение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 38% ( $p < 0,0001$ ), общей смертности – на 32% ( $p < 0,0001$ ) и риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 35% ( $p = 0,0017$ ) по сравнению с плацебо [57].

В 2021 году дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы к назначению всем пациентам с ХСНсФВЛЖ, которые получают терапию нейрогуморальными блокаторами независимо от наличия или отсутствия сопутствующего СД [19, 58, 59]. На сегодняшний день активно изучаются возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) у группы лиц с ХСНсФВЛЖ (табл. 1 [57, 60–63]).

В многоцентровом рандомизированном исследовании PRESERVED-HF сравнивали эффекты эмпаглифлозина и плацебо у 324 пациентов в возрасте 70,0 (63,0; 77,0) года, среди которых было 57% женщин с ХСНсФВЛЖ. Достигнуто улучшение клинического состояния (величина эффекта – 5,8 балла; 95% ДИ: 2,0–9,6;  $p = 0,003$ ) и физической активности (величина эффекта – 5,3 балла; 95% ДИ: 0,7–10,0;  $p = 0,026$ ). В группе приема дапаглифлозина также отмечено увеличение пройденной дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы (средняя величина эффекта – 20,1 м; 95% ДИ: 5,6–34,7;  $p = 0,007$ ) и снижение массы тела (в среднем на 0,72 кг; 95% ДИ: 0,01–1,42;  $p = 0,046$ ). Частота нежелательных эффектов была сопоставима в двух группах: 44 (27,2%) против 38 (23,5%) соответственно [64]. Авторы подчеркивают, что полученные результаты, свидетельствующие об улучшении клинического состояния и физической активности при ХСНсФВЛЖ, являются ключевыми

**Таблица 1. Исследования, изучавшие эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Table 2. Studies of the effects of sodium-glucose cotransport type 2 inhibitors in patients with chronic heart failure with retained fraction of the left ventricle ejection

Исследование	Исследуемые группы	Диабет/СН в анамнезе, %	Среднее время наблюдения	Смерть от ССЗ/от всех причин	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН	Другие эффекты
IDDIA [60]	Дапаглифлозин (n=30) против плацебо (n=30)	100/0	24 нед	НЗ/НЗ	Не зарегистрировано	Увеличение диастолического резерва левого желудочка
EMPA-REG OUTCOME [57]	Эмпаглифлозин (n=4687) против плацебо (n=2333)	100/10	3,1 года	5,7% против 8,3% в группе плацебо; ↓ОР: 32%/3,7% против 5,9% в группе плацебо	↓ОР – 34%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН: незначительно
CANVAS Program [61]	Канаглифлозин (n=5795) против плацебо (n=4347)	100/14	2,4 года	Незначительно/незначительно	↓ОР – 22%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 39% Госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 49% Госпитализация или смерть, ассоциированная с СН, – 30% Смерть от всех причин у пациентов с анамнезом СН – 30%
DECLARE-TIMI 58 [62]	Дапаглифлозин (n=8,582) против плацебо (n=8,578)	100/10	4,2 года	Незначительно/незначительно	↓ОР – 17%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с анамнезом СН – 21% (преимущественно ХСНсФВЛЖ – 38%) Госпитализации, ассоциированные с СН, у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 36% Смерть от ССЗ у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 45% Смерть от всех причин у пациентов с ХСНсФВЛЖ – 41%
SOLOIST-WHF [63]	Сотаглифлозин (n=608) против плацебо (n=614)	100/100	9 мес	Незначительно/незначительно	↓ОР – 29%	Смерть от ССЗ + госпитализации, ассоциированные с СН + неотложные обращения по поводу СН – 33%

**Примечание:** ↓ОР – снижение относительного риска; НЗ – не зарегистрировано, СН – сердечная недостаточность; ХСНсФВЛЖ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

целями лечения, с учётом того, что данная когорта людей имеет особенно серьезные проблемы со здоровьем.

Целью многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования MUSCAT-HF было сравнение лозеоглифлозина, ингибитора НГЛТ-2, в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки и воглибозы, ингибитора альфа-глюкозидазы, в дозе 0,2 мг 3 раза в сутки у пациентов с СД 2-го типа и ХСНсФВЛЖ (ФВЛЖ >45% и концентрация В-концевого натрийуретического пептида ≥35 пг/мл) по достижению разницы концентрации этого пептида по сравнению с исходным уровнем через 12 нед лечения двумя препаратами [65]. Изучаемая конечная точка не достигнута в данном исследовании (ОШ – 0,93; 95% ДИ: 0,78–1,10;  $p=0,26$ ). Результаты свидетельствуют об отсутствии явных доказательств влияния ингибитора НГЛТ-2 на снижение концентрации натрийуретического пептида у пациентов с СД 2-го типа и ХСНсФВЛЖ, что требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании EMPEROR-Preserved [66] приняли участие 5988 пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ более 40%, которых на-

блюдали на протяжении 26,2 мес. В группе приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг дополнительно к основному лечению наблюдалось улучшение прогноза (ОШ – 0,79; 95% ДИ: 0,61–0,88,  $p<0,001$ ) и уменьшение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОШ – 0,73; 95% ДИ: 0,69–0,90,  $p<0,001$ ) у пациентов с ФВЛЖ 50–59% по сравнению с плацебо. Комментируя результаты исследования EMPEROR-Preserved, E. Braunwald [67] отметил, что «плотина прорвана» и ХСНсФВЛЖ больше не является «приемным ребенком (пасынком)». Этот энтузиазм объясняется значительным снижением комбинированного исхода, сочетающего сердечно-сосудистую смертность и госпитализации в связи с ХСН у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, что рассматривается как долгожданное событие в истории данной патологии.

Механизмы действия этой группы препаратов многообразны и не ограничиваются только гипогликемическим эффектом. Выделяют метаболические и гемодинамические механизмы, благодаря которым ингибиторы НГЛТ-2 предупреждают развитие и улучшают течение сердечной недостаточности. В качестве

дополнительного механизма предложено снижение активности симпатической нервной системы, высокая активность которой имеет место при СД (рис. 2) [68–70].

Предположительно улучшение прогноза пациентов с ХСН на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 связано с повышением концентрации гематокрита и гемоглобина, что, вероятно, отражает уменьшение объёма циркулирующей крови, в частности внутрисосудистого объёма, хотя нельзя исключить и значимость других механизмов: снижения концентрации мочевой кислоты; воздействия на воспаление, жировую ткань; экскреции жидкости; стабилизации канальцево-гломерулярной обратной связи и нефропротекции [57]. Диуретический эффект ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает особого внимания, особенно при сопутствующей объёмной перегрузке, поскольку результаты исследования EMPEROR-Preserved подтвердили его вспомогательную роль: наблюдалось снижение риска на 21% в первичной комбинированной конечной точке за счёт снижения числа госпитализаций по поводу СН, поскольку не было зарегистрировано значимой разницы в смертности от ССЗ. Таким образом, группу ингибиторов НГЛТ-2 можно рассматривать в качестве болезнь-модифицирующих сердечно-сосудистых лекарственных препаратов при лечении пациентов с ХСНсФВЛЖ независимо от наличия СД [71–73].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, нарушение функции эндотелия и экспрессии генов, кардиальная автономная нейропатия, оксидативный стресс и непосредственное влияние гипергликемии на кардиомиоциты вносят вклад в развитие сердечной недостаточности при сахарном диабете, что обуславливает общие патогенетические механизмы, способствующие прогрессированию этих двух патологий. Кроме того, сахарный диабет наряду с более старшим возрастом и артериальной гипертензией предопределяет нарастающее число пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Неблагоприятный прогноз пациентов с такой патологией находится в тесной зависимости от сопутствующего сахарного диабета, в связи с чем необходимо безопасное, эффективное и мультифакторное лечение с учётом метаболических изменений и достижений медицины в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая представленные выше результаты контролируемых клинических исследований, наибольшую пользу в плане благоприятного прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ле-



Рис. 2. Механизмы, при помощи которых ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа предупреждают развитие и улучшают течение сердечной недостаточности.

Fig. 2. Mechanisms by which sodium-glucose cotransport type 2 inhibitors prevent the development and improve the flow of heart failure.

вого желудочка и сахарного диабета 2-го типа можно ожидать от ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, изучение которых продолжается в наши дни.

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

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

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

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

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

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

### Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru); ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Скиба Иван Константинович** – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Ларин Владимир Геннадьевич** – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-3177-3407

**Михайлуова Марина Петровна** – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0003-0271-6726

**Скиба Ангелина Сергеевна** – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0001-8250-4939

✉ **Vera N. Larina** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru); ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Ivan K. Skiba** – resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-0852-4349

**Vladimir G. Larin** – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3177-3407

**Marina P. Mikhailusova** – MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0271-6726

**Angelina S. Skiba** – resident, Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8250-4939

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Козиолова Н.А., Веклич А.С., Караваев П.Г. Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):19–26. [Koziolova NA, Veklich AS, Karavaev PG. Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):19–26 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4-3717
2. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Попрыго М.В. Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(8):36–41. [Mamedov MN, Mardanov BU, Poprygo MV. Decompensated chronic heart failure course in diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(8):36–41 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-8-36-41
3. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535–e578. DOI:10.1161/CIR.0000000000000450
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
6. Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):147–155 [Gilyarevsky SR, Gavrilov DV, Gusev AV. Retrospective analysis of electronic health records of patients with heart failure: the first Russian experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):147–155 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4502
7. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–872. DOI:10.1002/ejhf.1170
8. Radhoe SP, Veenis JF, Linssen GCM, et al. Diabetes and treatment of chronic heart failure in a large real-world heart failure population. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):353–362. DOI:10.1002/ehf2.13743
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherosclerosis for continued health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
10. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591–602. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65
11. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1770–1780. DOI:10.1093/eurheartj/ehy005
12. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(1):69–76 [Ageev FT. Diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost': 10 let znakomstva. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(1):69–76 (in Russian)].
13. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966–1973. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519
14. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–1393. DOI:10.1161/hc1102.105289
15. Youn JC, Ahn Y, Jung HO. Pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2021;17(3):327–335. DOI:10.1016/j.hfc.2021.02.001
16. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):400–423. DOI:10.1038/s41569-020-00480-6
17. Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., и др. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(4):304–314 [Manukyan MA, Falkovskaya AY, Mordovin VF, et al. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):304–314 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12732
18. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–374 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 311–374 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
19. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(2):7–11 [Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):7–11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-2-7-11
20. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
21. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
22. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI:10.1016/j.metabol.2018.09.005
23. Kotseva K; EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(6):633–639. DOI:10.21037/cdt.2017.04.06
24. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145–155. DOI:10.1002/clc.23321
25. Ларина В.Н. Нежелательная встреча с непредсказуемыми последствиями: сердечная недостаточность и сахарный диабет. *FOCUS Эндокринология*. 2020;1(2):15–21 [Larina VN. An unwelcome meeting with unpredictable consequences: heart failure and diabetes mellitus. *FOCUS. Endocrinology*. 2020;1(2):15–21 (in Russian)]. DOI:10.47407/ef2020.1.2.0011
26. Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., и др. Провоспалительное состояние при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389–1394 [Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(11):1389–1394 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201170
27. Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1551–1567. DOI:10.1002/ejhf.1902
28. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1559–1566. DOI:10.1002/ejhf.1283
29. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4): 79–85 [Bagriy AE, Suprun EV, Mikhaylichenko ES, Golodnikov IA. Heart failure and type 2 diabetes: current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):79–85 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3858
30. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В., и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):79–87 [Petunina NA, Trukhin IV, Trukhina LV, et al. Heart

- failure and diabetes mellitus: insight into comorbidity. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):79–87 (in Russian). DOI:10.14341/DM9784
31. Toth AE, Toth A, Walter FR, et al. Compounds blocking methylglyoxal-induced protein modifier cation and brain endothelial injury. *Arch Med Res*. 2014;45(8):753–764. DOI:10.1016/j.arcmed.2014.10.009
  32. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):79–91 [Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):79–91 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
  33. Акашева Д.У., Покшубина И.А., Плохова Е.В., Ткачева О.Н. Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):81–86 [Akasheva DU, Pokshubina IA, Plokhova EA, Tkacheva ON. Carbohydrate metabolism disorders in the heart ageing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):81–86 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-3-81-86
  34. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(4):59–67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(4):59–67 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-4-59-67
  35. Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism. *Circulation*. 2015;131(9):771–773. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015357
  36. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–e239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
  37. Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):142–147 [Sorokina AG, Orlova YaA. A modern view on the mechanisms of diabetic cardiomyopathy development and the its modification options. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):142–147 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147
  38. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):42–47 [Karavaev PG, Veklich AS, Koziołova NA. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42–47 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47
  39. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J Physiol*. 2020;598(14):2977–2993. DOI:10.1113/JP276747
  40. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):70–78 [Lebedev DA, Lyanikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):70–78 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3967
  41. Вайсберг А.Р., Тарловская Е.И., Фомин И.В., и др. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):22–28 [Vaisberg AR, Tarlovskaya EI, Fomin IV, et al. Carbohydrate metabolism disorders in patients with heart failure: data from the local registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):22–28 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4330
  42. Аметов А.С., Тertychnaya Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):25–34 [Ametov AS, Tertychnaya EA. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endocrinology. News. Opinions. Training*. 2019;8(2):25–34 (in Russian)]. DOI:10.24411/2304-9529-2019-12003
  43. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность – современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):267–274 [Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Diabetes mellitus and heart failure – a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):267–274 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12648
  44. Алесенко А.В., Затеищников Д.А., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н. Участие сфинголипидов в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 2019;59(8):77–87 [Alessenko AV, Zateyshchikov DA, Lebedev AT, Kurochkin IN. Participation of sphingolipids in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2019;59(8):77–87 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.8.10270
  45. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55 [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48–55 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9759
  46. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375 [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):364–375 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9730
  47. Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res*. 2008;49(10):2101–2112. DOI:10.1194/jlr.M800147-JLR200
  48. Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(4):166044. DOI:10.1016/j.bbdis.2020.166044
  49. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417–426. DOI:10.1016/s1097-2765(02)00599-3
  50. Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, et al. Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness. *Cardiovasc Res*. 2008;77(2):371–379. DOI:10.1093/cvr/cvm001
  51. Шляхто Е.В., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., и др. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):58–64 [Shlyakhto EV, Shestakova MV, Arutyunov GP, et al. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):58–64 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-58-64
  52. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169. DOI:10.1136/bmj.d4169
  53. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620. DOI:10.1056/NEJMoa1908655
  54. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11(1):4593. DOI:10.1038/s41598-021-84118-8
  55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128

56. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
58. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
59. Виллевалде С.В., Галявич А.С., Виноградова Н.Г., и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced «Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced». *Российский кардиологический журнал* 2021;26(S2):4562 [Villevalde SV, Galyavich AS, Vinogradova NG, et al. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial "A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial". *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4562 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4562
60. Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDIAT trial. *Circulation*. 2021;143(5):510–512. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
61. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation*. 2018;138(5):458–468. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
62. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
63. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. DOI:10.1056/NEJMoa2030183
64. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 27(11):1954–1960. DOI:10.1038/s41591-021-01536-x
65. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, et al. Effect of luseogliflozin on heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015103. DOI:10.1161/JAHA.119.015103
66. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
67. Braunwald E. Heart failure with preserved ejection fraction: a step child no more! *Eur Heart J*. 2021;42(38):3900–3901. DOI:10.1093/eurheartj/ehab601
68. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059–2068. DOI:10.1097/HJH.0000000000001434
69. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):450–458 [Drapkina OM, Dubolazova YuV, Boytsov SA. Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450–458 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458
70. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4534 [Perepetch NB, Mikhailova IE. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4534 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4534
71. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., и др. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1491–1497 [Arutyunov GP, Lopatin YM, Ametov AS, et al. Empagliflozin and heart failure: position paper of the experts on the results of the online meeting and discussion of the EMPEROR-Preserved Trial. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1491–1497 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201281
72. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94 [Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic heart failure and diabetes mellitus: pathogenesis and possibilities of treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(7):85–94 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2018.7.10156
73. Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76–87 [Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: innovative possibilities for management of prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022



# Роль полиморфизма rs3025058 в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор)

Д.А. Никулин<sup>✉1,2</sup>, А.А. Чернова<sup>1,2</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

## АННОТАЦИЯ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – грозное осложнение целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в значительном проценте случаев приводящее к инвалидизации и смерти. В доступной литературе представлены сведения о роли полиморфизма гена матричной металлопротеиназы 3-го типа (MMP-3) в развитии ОНМК. Считают, что MMP-3 играет большую роль в естественных процессах ремоделирования тканей и в патологических процессах. В основе механизма регуляции тканевого ремоделирования MMP-3 лежит активация проколлагеназы-1.

Рассмотрены ассоциации однонуклеотидного варианта rs3025058 (5A/6A) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторы риска его развития для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания. Обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидного варианта rs3025058 (5A/6A) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Поиск и анализ публикаций за последние 15 лет проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и эффективного использования результатов исследования полиморфизма rs3025058 гена MMP-3 для осуществления мер первичной профилактики в развитии ОНМК, особенно в семьях таких больных.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs3025058

**Для цитирования:** Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. Роль полиморфизма rs3025058 в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор). CardioСоматика. 2022;13(2):124–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110915>

## ВВЕДЕНИЕ

Однонуклеотидный вариант полиморфизма rs3025058 (5A/6A) локализован на хромосоме 11 в локусе гена матричной металлопротеиназы 3-го типа (MMP-3). Ген MMP-3 кодирует один из белков семейства матричных металлопротеиназ, определяющих процессы ремоделирования тканей. Полиморфизм 5A/6A гена MMP-3 идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции. Полиморфный вариант 5A/6A гена MMP-3 играет важную роль в регулировании уровня MMP-3 [1].

Проведен обзор литературы по изучению ассоциации однонуклеотидного варианта полиморфизма rs3025058 (5A/6A) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее возникновения для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания.

## ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Поиск и анализ публикаций за последние 15 лет проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам (на русском и английском языках): острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis,

hemostasis. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полный текст в доступе.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Матричные металлопротеиназы принимают участие в формировании и разрыве атеросклеротической бляшки и ассоциированы с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. S. Abilleira с соавт. [1] опубликовали метаанализ, состоящий из семи исследований гена MMP-3 у пациентов с острым ИМ. Доказана ассоциация аллеля 5A rs3025058 (5A/6A) гена MMP-3 с этим заболеванием (ОШ=1,26; 95% ДИ: 1,1–1,4,  $p<0,001$ ).

Авторы некоторых последующих исследований пришли к выводу о том, что аллель 5A связан с пониженным риском ишемической болезни сердца (ИБС) у европеоидов. W. Koch с соавт. [2] изучали ассоциацию гена MMP-3 с развитием ИБС. Основная группа включала 3657 больных ИМ, группа контроля – 1211 лиц. Выявлено снижение риска возникновения ИБС у носителей аллелей 5A европейского происхождения (ОШ=0,87; 95% ДИ: 0,76–1,00) и повышение – у носителей аллелей 5A из Восточной Азии (ОШ=1,33; 95% ДИ: 0,94–1,90).

A. Sakowicz с соавт. [3] изучали ассоциации 17 однонуклеотидных вариантов в 15 генах с развитием ИМ: основную группу составил 271 пациент с ИМ в возрасте до 45 лет, контрольную – 141 человек. Исследователи пришли к заключению, что гомо-

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ИМ – инфаркт миокарда

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт

# The role of rs3025058 polymorphism in the development of ischemic stroke in patients with cardiovascular diseases (review)

Dmitrij A. Nikulin<sup>1,2</sup>, Anna A. Chernova<sup>1,2</sup>, Svetlana J. Nikulina<sup>1</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Center under FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

## ABSTRACT

Acute cerebrovascular accident (ACC) is a formidable complication of a number of cardiovascular diseases, in a significant percentage of cases leading to disability and mortality. The literature available to us provides information on the role of type 3 matrix metalloproteinase gene (MMP-3) polymorphism in the development of stroke. It is believed that MMP-3 plays an important role in the natural processes of tissue remodeling and pathological processes. The mechanism of regulation of tissue remodeling MMP-3 is based on the activation of procollagenase-1. The associations of the single-nucleotide variant rs3025058 (5A/6A) with the development of ONMK in patients with cardiovascular pathology and risk factors of its development for the implementation of measures of primary prevention of this disease are considered. The article discusses issues related to the role and identification of associations of the single nucleotide variant rs3025058 (5A/6A) with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. When preparing the review, publications were searched in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY databases and Google Scholar. In preparing the literature review, the analysis of publications for the last 15 years is carried out. Represented evidence suggests the need for further study and effective use of the results of the study of the rs3025058 MMP-3 polymorphism for the implementation of primary prevention measures in the development of acute cerebrovascular accident, especially in the families of these patients.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs3025058

**For citation:** Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SJ, Maksimov VN. The role of rs3025058 polymorphism in the development of ischemic stroke in patients with cardiovascular diseases (review). *Cardiosomatics*. 2022;13(2):124–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110915>

зиготный генотип 6A/6A rs3025058 гена *MMP-3* ассоциирован со стенозированием коронарных артерий.

В работе [4] показана роль полиморфизма rs3025058 (5A/6A) в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний. R.Y. Zee с соавт. [5] провели молекулярно-генетическое исследование 43 пациентов с рецидивирующей венозной тромбоземболией и 396 пациентов без рецидива заболевания в течение 2,1 года. В результате выявлена ассоциация полиморфизма rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* с повышенным риском рецидивирующей венозной тромбоземболии.

В метаанализе D.R. Morris с соавт. [6], включающем 13 ранее проведенных исследований, идентифицированы ассоциации 58 однонуклеотидных вариантов 10 генов семейства MMP с развитием аневризмы брюшной аорты. Основная группа – 2191 пациент с аневризмой брюшной аорты, контрольная – 2013 человек. Доказана ассоциация минорного аллеля 5A rs3025058 гена *MMP-3* с аневризмой брюшной аорты (ОШ=1,48; 95% ДИ: 1,23–1,78,  $p=0,00395$ ). В работах [7–9] эти результаты подтверждены.

Поскольку и ИМ, и ОНМК имеют общий патогенез развития, ген *MMP-3* представляет интерес в качестве кандидатного гена инсульта. В метаанализе X. Wang с соавт. [10] выявлены ассоциации между 64 кандидатными генами и ишемическим инсультом (ИИ), случившимся у 3550 пациентов. Контрольная группа составляла 6560 здоровых лиц из США, Европы и Китая. Не наблюдалось статистической значимости различий значений между частотами генотипов rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* в основной и контрольной группах.

A.J. Ma с соавт. [11] изучали ассоциации полиморфных вариантов гена *MMP-3* с ИИ у китайцев (исследование по принципу случай–контроль, основная группа – 289 пациентов с ИИ, контрольная – 175 человек). Авторы указали, что у носителей аллеля

5A полиморфизма rs3025058 в 1,72 раза чаще развивается ИИ по сравнению с носителями аллеля 6A (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,10–2,69;  $p=0,017$ ).

Результаты представленных исследований показывают, что значимость носительства полиморфизма rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* в развитии ИИ может отличаться в различных популяциях. Ассоциация данных однонуклеотидных вариантов с ИИ подтверждена только в китайской популяции. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой патологии, имеющейся у пациентов до возникновения ОНМК.

В связи с этим интересной представляется работа С.Ю. Никулиной с соавт. [12]. Авторы доказали ассоциацию полиморфизма rs3025058 гена *MMP-3* с ИИ на примере популяции г. Красноярск. Установлено, что генотип 5A/5A и аллель 5A однонуклеотидного полиморфизма rs3025058 (5A/6A) повышают риск развития ОНМК у лиц восточно-сибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз брахиоцефальных артерий и дислипидемия.

В 2018 году был опубликован метаанализ ассоциаций полиморфизмов rs679620 и rs3025058 *MMP-3* с ИИ [13]. Автор нашел 7 исследований, включающих 5204 человека. Согласно данным метаанализа, носители аллеля А rs679620 имели повышенный риск ИИ по сравнению с гомозиготами по аллелю G у азиатов (AA + GA против GG: ОШ=1,42; 95% ДИ: 1,05–1,91;  $p=0,022$ ). Статистически значимых различий по rs3025058 не получено ни в одной из моделей, в том числе и при анализе отдельно у монголоидов и европеоидов.

В исследовании, участниками которого стали иранские турки, авторы показали ассоциацию аллеля 6A и генотипа 6A/6A rs3025058 с ИБС у пациентов старше 50 лет [14]. Ранее A. Sakowicz с соавт. [3] не обнаружили ассоциации rs3025058 с ИБС у пациентов до 45 лет, хотя ассоциация с выраженным сте-

нозом коронарных артерий наблюдалась. Исследователи не учитывали половую принадлежность в данной работе. А в 2017 году на той же популяции [15] А. Pawlik с коллегами была показана ассоциация с ИБС у мужчин. Авторы обследовали 197 пациентов с острым коронарным синдромом в форме нестабильной стенокардии, подтвержденной коронарной ангиографией (стеноз >70% по крайней мере в одной крупной коронарной артерии), и 144 здоровых человека из контрольной группы. Мужской пол и генотип 6A/6A rs3025058 были связаны с повышенным риском острого коронарного синдрома.

В проспективном исследовании авторы работы [16] оценили ассоциацию rs3025058 с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза у 595 человек с сахарным диабетом 2-го типа и у 200 человек без сахарного диабета в качестве контрольной группы. Множественный линейный регрессионный анализ выявил связь аллеля 5A, генотипа 5A/5A с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза на момент набора и с прогрессированием каротидного атеросклероза в течение 3,8 года наблюдения. Таким образом, в этом исследовании аллелем риска оказался 5A, а не 6A, как в предыдущих работах.

Возможно, для корректной оценки вклада полиморфизма rs3025058 в развитие атеросклеротического процесса разных локализаций необходимо принимать во внимание целый ряд традиционных факторов и, как следствие, проводить такую оценку на максимально фенотипически однородных группах или на очень больших выборках, которые позволят статистически учесть влияние традиционных факторов.

Матриксные металлопротеиназы, и MMP-3 в том числе, вовлечены в сложные регуляторные сети, управляющие многоступенчатым патогенезом цереброваскулярных заболеваний.

Пример сложности взаимодействий показывает исследование 403 здоровых взрослых [17], в котором оценили связи между генами *NOS3*, *CD14*, *MMP-3*, *IL4R*, *IL4* с ангиогенезом, экспрессией VEGF (как ключевого фактора ангиогенеза) и уровнями его в плазме. Полиморфизм rs1799983 гена *NOS3* был связан с суммой уровней мРНК всех изоформ VEGF ( $p=0,032$ ). Rs1800779 гена *NOS3* взаимодействовал с rs3918226 того же гена и с rs2569190 гена *CD14* ( $p=0,022$ ;  $p=0,042$  соответственно) для уровней VEGF в плазме. Другие эпистатические взаимодействия включали rs1801275 гена *IL4R* с rs6921438 и с rs3025058 гена *MMP-3* ( $p=0,042$  и  $p=0,010$  соответственно) и rs2569190 гена *CD14* с rs3025058 *MMP-3* ( $p=0,0119$ ). Кроме того, авторами обнаружен еще ряд взаимодействий изуча-

емых однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипами, что, по их мнению, поддерживает гипотезу о существующих в норме сложных биологических отношениях между путями ангиогенеза и воспаления, которые участвуют в развитии хронических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана важная роль матриксных металлопротеиназ, в частности матриксной металлопротеиназы 3-го типа, в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно данным ряда исследований, именно носители аллеля A rs679620 имели повышенный риск развития ишемического инсульта, хотя это не подтверждается некоторыми авторами. Поэтому потребуется еще немало экспериментальных, клинических, биоинформационных исследований, чтобы приблизиться к лучшему пониманию нюансов развития таких сложных процессов в развитии ишемического инсульта. Хотя уже сейчас на основе полученных данных необходимо рассматривать алгоритмы первичной профилактики ишемического инсульта при наличии данных генетических предикторов заболевания, особенно в семьях этих пациентов.

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

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

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

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

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

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

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Никулин Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, ассистент каф. медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: nevrogma@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1591-035X

**Чернова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины. ORCID: 0000-0002-3157-7019

✉ **Dmitrij A. Nikulin** – Cand. Sci. (Med.), Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nevrogma@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1591-035X

**Anna A. Chernova** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Svetlana J. Nikulina** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Vladimir N. Maksimov** – D. Sci. (Med.), Prof., Institution of Internal and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-3157-7019

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

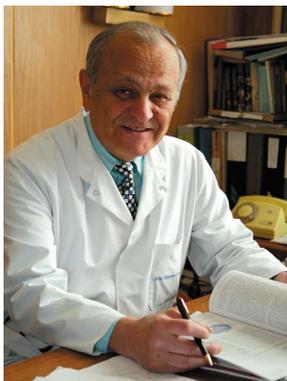
1. Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet.* 2006;43(12):897–901. DOI:10.1136/jmg.2006.040808
2. Koch W, de Waha A, Hoppmann P, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: case-control study and a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2010;208(1):171–176. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.021
3. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, et al. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem Genet.* 2013;51(3–4):230–242. DOI:10.1007/s10528-012-9558-5
4. Taizhanova D, Kalimbetova A, Akilzhanova A. Matrix metalloproteinases genes polymorphism in the development of new cardiovascular events. *J Clin Med Kaz.* 2020;4(58):19–22. DOI:10.23950/1812-2892-JCMK-00778
5. Zee RY, Bubes V, Shrivastava S, et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: a multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta.* 2009;402(1–2):189–192. DOI:10.1016/j.cca.2009.01.011
6. Morris DR, Biros E, Cronin O, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(4):295–302. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304129
7. Skorvanova M, Matakova T, Skerenova M, et al. Methylation of MMP2, TIMP2, MMP9 and TIMP1 in abdominal aortic aneurysm. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(10):717–721. DOI:10.4149/BLL\_2020\_117
8. de Haan HG, van Hylckama Vlieg A, Germain M, et al. Genome-wide association study identifies a novel genetic risk factor for recurrent venous thrombosis. *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* 2018;11:e001827. DOI:10.1161/CIRCGEN.117.001827
9. Liu H. Response to letter to the editor: Paraoxonase genes and the susceptibility to ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2014;9(3):E7. DOI:10.1111/ijss.12198
10. Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin- $\alpha$  in nonhypertensive patients. *Stroke.* 2009;40(3):683–695. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.524587
11. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461–466 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018
12. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., и др. Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы rs3025058 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):25–30 [Nikulina SYu, Shulman VA, Chernova AA, et al. Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(12):25–30 (in Russian)]. DOI:10.26442/10.26442/00403660.2020.12.200437
13. Zhang QW. Association of the matrix metalloproteinase-3 polymorphisms rs679620 and rs3025058 with ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:419–427. DOI:10.2147/NDT.S152256
14. Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi RI. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes with coronary artery disease risk among Iranian Turks. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(5):420–425. DOI:10.1097/FJC.0000000000000727
15. Pawlik A, Plucinska M, Kopec M, et al. MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes. *IUBMB Life.* 2017;69(11):850–855. DOI:10.1002/iub.1684
16. Pleskovič A, Letonja MŠ, Vujkovic AC, et al. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism (rs3025058) affects markers atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Vasa.* 2017;46(5):363–369. DOI:10.1024/0301-1526/a000637
17. Polonikov A, Rymarova L, Klyosova E, et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *J Cell Biochem.* 2019;120(10):16467–16482. DOI:10.1002/jcb.28815

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022





## К 90-летию со дня рождения профессора Давида Мееровича Аронова

30 октября 2022 г. исполнилось 90 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.

Д.М. Аронов родился в Бухаре в 1932 г. Прекрасные способности и сила характера позволили молодому человеку в 1949 г. поступить в Ташкентский Государственный медицинский ин-

ститут и с отличием его закончить.

После окончания института Д.М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. Фрунзе, далее – врачом в Бухарской областной больнице. Д.М. Аронов впервые в истории Бухарской области организовал электрокардиографический кабинет. Там им было выполнено и опубликовано его первое научное исследование по электрической альтернации сердца. Это предопределило дальнейшие стремления молодого доктора – научная кардиология.

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л. Мясниковым. По окончании аспирантуры и защиты кандидатской диссертации (1963 г.) академик А.Л. Мясников предложил перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в своем институте.

Молодой ученый Д.М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. В 1968 г. его научный руководитель Е.И. Чазов, возглавивший Институт терапии после смерти А.Л. Мясникова, предложил Д.М. Аронову работу в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова.

Д.М. Аронов является основоположником кардиореабилитационной системы в стране. Его разработки в области кардиореабилитации положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР и России.

В 1971 г. Д.М. Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных коронарной болезнью сердца молодого возраста.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по раннему ускорению темпов активации больных острым инфарктом миокарда в противовес господствовавшей в то время теории максимального покоя в течение многих недель. Им было организовано раннее назначение тренирующих нагрузок больным, перенесшим инфаркт миокарда. Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий Д.М. Ароновым была создана и применялась оригинальная «сквозная» система семи ступенчатой двигательной активности больных. Д.М. Аронов первым начал длительные физические тренировки больных после инфаркта миокарда, обосновав эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983г.), что в последующие годы получило признание во всех международных и национальных рекомендациях. Им были разработаны эффективные и безопасные программы физических тренировок, двигательной активности и предложены нормативы оптимальных физических нагрузок для больных ишемической болезнью сердца, в том числе в бытовых условиях.

Д.М. Аронов является крупным специалистом по применению нагрузочных проб в кардиологии. Он первый в СССР разработал и выполнил нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда. Д.М. Аронов – автор новых для нашей страны работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Им внесён большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к использованию в условиях современной России и используются в настоящее время.

Как лидер реабилитационного направления, Д.М. Аронов в девяностые годы (годы социальных потрясений) в России активизировал свою научную деятельность, стимулировал восстановление реабилитационного направления Российской Федерации, активно защищая позиции кардиореабилитации в системе нашего здравоохранения. В реальных

условиях современного здравоохранения России им были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Будучи членом Экспертного Совета Минздрава России, Д.М. Аронов принимает активное участие в разработке новых Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (острым инфарктом миокарда, после инвазивных вмешательств на сосудах сердца и коронарного шунтирования).

Давид Меерович Аронов известен также своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза и лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Д.М. Аронов является автором 19 охраняемых объектов интеллектуальной собственности, 20 руководств, 17 монографий, 45 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 650 печатных работ в российских и зарубежных научных журналах, рецензируемых в системе ВАК и международных баз.

Д.М. Аронов издал ряд книг по кардиологии, которые стали классическими для его последователей и учеников: «Коронарная недостаточность у молодых» (1975), «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца» в соавторстве с И.К. Шхвацабая (1978,1988), главы «Функциональные пробы с физическими нагрузками» и «Врачебно-трудова экспертиза и трудоспособность при сердечно-сосудистых заболеваниях» в руководстве для врачей по кардиологии под редакцией Е.И. Чазова (1982,1992). В 2000 г. вышла его книга «Лечение и профилактика атеросклероза», в 2002 г. книга «Функциональные пробы в кардиологии», в 2021 г. книга «Кардиореабилитация и вторичная профилактика». Для многих практикующих врачей книги Д.М. Аронова стали настольными. Д.М. Аронов – автор большого количества научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как «Сердце под защитой» (издана миллионным тиражом), «Как стать здоровым после инфаркта миокарда». Он является лидером в создании образовательной программы для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их родственников.

Д.М. Аронов – основатель отечественной научной школы кардиологической реабилитации. Он талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под руководством Д.М. Аронова защищены около 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу. Он является председателем рабочей группы «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» и членом правления Российского кардиологического общества, членом правления Национального общества по атеросклерозу. Д.М. Аронов регулярно организывает Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. В 2011 году Д.М. Аронов инициировал создание Общероссийской Общественной Организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», президентом которого он является.

Международным признанием деятельности Д.М. Аронова является избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной Федерации Кардиологов (1992-2004). Он член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член Европейского Общества Кардиологов, член правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру».

Д.М. Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов. Он главный редактор журнала «Cardio-Somatika» (Кардиосоматика). Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович щедро делится своими знаниями. В научном и медицинском мире Д.М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

Ученики, сотрудники и редколлегия журнала сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.



OMNIDOCTOR.RU