КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 12, № 2 (37), 2024

Главный редактор

профессор А.Г. Обрезан

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов,
которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки
и высшего образования (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой
степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных
и библиографических базах данных: eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory,
Реферативный журнал ВИНИТИ, EBSCO

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 12, № 2 (37), 2024

Тема номера

Синдром раннего сосудистого старения

Главный редактор

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, главный врач группы клиник «Мой медицинский центр», (Санкт-Петербург, Россия)

Заместитель главного редактора

Сережина Елена Константиновна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, член Европейского кардиологического общества (Санкт-Петербург, Россия)

Редакторы по направлениям

Артериальная гипертензия
Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)

Фундаментальная кардиология
Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск, Россия)

Интервенционная кардиология: эндоваскулярная хирургия
Абугов Сергей Александрович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)

Кардиоонкология
Школьник Евгений Леонидович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Кардионефрология
Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)
Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск, Россия)

Кардионеврология
Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Проблемы гемостаза
Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Генетика в кардиологии
Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)

Неотложная кардиология
Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические случаи
Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)
Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Клинические задачи
Виллевальде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Клинические исследования
Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва, Россия)

Электрофизиология и аритмии
Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук (Калининград, Россия)

Медицинские изображения
Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Эхокардиография
Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара, Россия)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний
Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Клиническая кардиология
Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)
Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово, Россия)
Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Олейников Валентин Эливич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза, Россия)

Ишемическая болезнь сердца
Галявич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Коморбидность
Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Либис Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор (Оренбург, Россия)

Сердечная недостаточность
Лопатин Юрий Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Волгоград, Россия)
Перепеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Сердечно-сосудистая хирургия
Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Калининград, Россия)
Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания
Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Профилактическая кардиология
Ахмеджанов Надир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва, Россия)

Метаболизм
Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор (Барнаул, Россия)

Сестринское дело в кардиологии
Шнейдер Валентина Александровна (Калининград, Россия)

Атеросклероз
Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Некоронарогеннные заболевания
Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург, Россия)

Тромбоэмболия легочной артерии
Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)

Синкопальные состояния
Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти, Россия)

Качество медицинской помощи в кардиологии
Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва, Россия)
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов, Россия)
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов, Россия)

Редакционный совет

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово, Россия)
Бубнова Марина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)
Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Канорский Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар, Россия)
Кобалава Жанна Давидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
(Москва, Россия)
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь, Россия)
Конради Александра Олеговна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Россия)
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Недошивин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов, Россия)
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск, Россия)
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань, Россия)
Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ N ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

ISSN (Print): 2309-1908
ISSN (Online): 2658-5006

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 93585 (объединенный каталог «Пресса России»).

Сайт журнала: https://cardiology-journal.ru

Учредитель и издатель
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru
Верстка Ветров С.М.
Корректор Макеева Е.И.
Выпускающий редактор Исаева Анна, isaeva@geotar.ru

Подписано в печать 17.06.2024.
Дата выхода в свет 05.07.2024.
Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60×90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 9.

Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»: 115201, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42/13
Заказ №
Цена свободная.

CARDIOLOGY
news • opinions • training

Topic of the issue
Early vascular aging

Volume 12, Issue 2 (37), 2024

Editor-in-Chief
Andrey G. Obrezan, MD, Professor, Head of the Hospital Therapy Department of the Saint Petersburg State University, Chief Physician of Group of Clinics "My Medical Center" (St. Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-Chief
Elena K. Serezhina, MD, Cardiologist, Member of the European Society of Cardiology (St. Petersburg, Russia)

Associate Editors

Arterial hypertension
Baranova Elena I., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Nedogoda Sergey V., MD, Professor (Volgograd, Russia)

Fundamental cardiology
Chernova Anna A., MD (Krasnoyarsk, Russia)

Interventional cardiology: X-ray endovascular surgery
Abugov Sergey A., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
Ganyukov Vladimir I., MD (Kemerovo, Russia)

Cardiooncology
Shkolnik Evgeniy L., MD, Professor (Moscow, Russia)
Melekhov Aleksandr V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Cardionephrology
Borovkova Natalya Yu., MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)
Menzorov Maksim V., Candidate of Medical Science (Ulyanovsk, Russia)

Cardioneurology
Ostroumova Olga D., MD, Professor (Moscow, Russia)

Problems of hemostasis
Sirotkina Olga V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Pavlova Tatyana V., MD, Professor (Samara, Russia)

Genetics in cardiology
Zateishchikov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Zaklyazminskaya Elena V., MD (Moscow, Russia)
Shesternya Pavel A., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

Emergency cardiology
Yavelov Igor S., MD, Professor (Moscow, Russia)
Averkov Oleg V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical cases
Gilyarov Mikhail Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)
Novikova Nina A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Mareev Yuriy V., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)
Medvedeva Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Clinical tasks
Villevalde Svetlana V., MD, Professor (Moscow, Russia)

Clinical trials
Begrambekova Yuliya L. (Moscow, Russia)

Electrophysiology and arrhythmias
Ardashev Andrey V., MD, Professor (Moscow, Russia)
Lebedev Dmitriy S., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Vygovskiy Aleksandr B., Candidate of Medical Science (Kaliningrad, Russia)

Medical images
Ryzhkova Darya V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Echocardiography
Alekhin Mikhail N., MD, Professor (Moscow, Russia)
Surkova Elena A., Candidate of Medical Science (Samara, Russia)

Epidemiology of cardiovascular diseases
Kontsevaya Anna V., MD (Moscow, Russia)
Rotar Oksana P., Candidate of Medical Science (St. Petersburg, Russia)

Clinical cardiology
Schukin Yuriy V., MD, Professor (Samara, Russia)
Kashtalap Vasiliy V., MD (Kemerovo, Russia)
Lyamina Nadezhda P., MD, Professor (Saratov, Russia)
Oleynikov Valentin E., MD, Professor (Penza, Russia)

Ischaemic heart disease
Galyavich Albert S., MD, Professor (Kazan, Russia)
Saiganov Sergey A., MD (St. Petersburg, Russia)

Comorbidity
Rebrov Andrey P., MD, Professor (Saratov, Russia)
Libis Roman A., MD, Professor (Orenburg, Russia)

Cardiac failure
Lopatin Yuriy M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Volgograd, Russia)
Perepech Nikita B., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)

Cardiovascular surgery
Schneider Yuriy A., MD, Professor (Kaliningrad, Russia)
Khokhlunov Sergey M., MD, Professor (Samara, Russia)

Women and cardiovascular diseases
Stryuk Raisa I., MD, Professor (Moscow, Russia)

Preventive cardiology
Akhmedzhanov Nadir M., Candidate of Medical Science (Moscow, Russia)

Metabolism
Chumakova Galina A., MD, Professor (Barnaul, Russia)

Nursing in cardiology
Schneider Valentina A. (Kaliningrad, Russia)

Atherosclerosis
Ezhov Marat V., MD (Moscow, Russia)
Susekov Andrey V., MD (Moscow, Russia)

Noncoronary heart diseases
Blagova Olga V., MD (Moscow, Russia)
Moiseeva Olga M., MD (St. Petersburg, Russia)

Pulmonary embolism
Andreev Denis A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Leontiev Stanislav G., MD (Moscow, Russia)

Syncopal conditions
Pevzner Aleksandr V., MD (Moscow, Russia)
Golovina Galina A., Candidate of Medical Science (Tolyatti, Russia)

Quality of medical care in cardiology
Erlikh Aleksey D., MD (Moscow, Russia)
Posnenkova Olga M., Candidate of Medical Science (Saratov, Russia)
Kiselev Anton R., MD (Saratov, Russia)

Editorial Board

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Kemerovo, Russia)
Bubnova Marina G., MD, Professor (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gendlin Gennadiy E., MD, Professor (Moscow, Russia)
Gilyarevskiy Sergey R., MD, Professor (Moscow, Russia)
Grinshtein Yuriy I., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
Drapkina Oksana M., Academician of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Moscow, Russia)
Kanorskiy Sergey G., MD, Professor (Krasnodar, Russia)
Kobalava Zhanna D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
Koziolova Natalya A., MD, Professor (Perm, Russia)
Konradi Aleksandra O., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Kotovskaya Yuliya V., MD, Professor (Moscow, Russia)
Lebedev Petr A., MD, Professor (Samara, Russia)
Mareev Vyacheslav Yu., MD, Professor (Moscow, Russia)
Matyushin Gennadiy V., MD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
Matskeplishvili Simon T., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD (Moscow, Russia)
Mayanskaya Svetlana D., MD, Professor (Kazan, Russia)
Napalkov Dmitriy A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Nedoshivin Aleksandr O., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Panchenko Elizaveta P., MD, Professor (Moscow, Russia)
Reshetko Olga V., MD, Professor (Saratov, Russia)
Tarlovskaya Ekaterina I., MD (Nizhny Novgorod, Russia)
Khasanov Niyaz R., MD, Professor (Kazan, Russia)
Chesnikova Anna I., MD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shalnova Svetlana A., MD, Professor (Moscow, Russia)
Shvarts Yuriy G., MD, Professor (Saratov, Russia)
Shubik Yuriy V., MD, Professor (St. Petersburg, Russia)
Shutov Aleksandr M., MD, Professor (Ulyanovsk, Russia)
Yakushin Sergey S., MD, Professor (Ryazan, Russia)
Yakhontov Davyd A., MD, Professor (Novosibirsk, Russia)

The mass media registration certificate PI N FS 77-49985 from 24.05.2012.

Journal is published quarterly.

ISSN (Print): 2309-1908

ISSN (Online): 2658-5006

No part of the publication can be reproduced without the written permission of the editorial board.

Any reprints of publications are authorised provided that the appropriate credit to the journal “Cardiology: News, Opinions, Training” is given.

The opinion of the authors does not necessarily reflect the official opinion of the editorial board.

Advertisers are held responsible in respect of the advertising aids content.

The journal is distributed free of charge (database of the Russian Society of Cardiology). Subscription index: 93585 (“Press of Russia” catalogue).

The journal's website: https://cardiology-journal.ru

Founder and publisher

GEOTAR-Media Publishing Group

11, bld. 12, Sadovnicheskaya str., 115035, Moscow, Russian Federation

+7 (495) 921-39-07, www.geotar.ru

All rights reserved.

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2024.

Medical editor: Efimova Olga, myahar@geotar.ru

Layout: Vetrov S.M.

Proofreader: Makeeva E.I.
Production editor: Isaeva Anna, isaeva@geotar.ru

Signed to print 17.06.2024.
Publication date 05.07.2024.
Circulation 3000 copies.
Format 60×90 1/8.
Offset printing. 9 print. sh.

Printed in LLC «Photoexpert»: 109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.
Order No
Uncontrolled price.

СОДЕРЖАНИЕ

7 ОТ РЕДАКЦИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8 *Сережина Е.К., Обрезан А.Г.*
Эффективность применения комбинированной терапии препаратами ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в коррекции дислипидемии

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

16 *Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю.*
Легочная гипертензия: практические аспекты неинвазивной диагностики

26 *Шомин А.В., Сережина Е.К., Обрезан А.Г.*
Гипертриглицеридемия и ишемическая болезнь сердца: современный взгляд на проблему

33 *Обрезан А.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.А., Филиппов А.Е., Туктаров А.М.*
Метаболическое и фиброзное ремоделирование как основа возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

40 *Кёниг К.С., Манн А., МакФарлен Р., Марриотт Дж., Прайс М., Рамачандран С.*
Возраст и остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие воздействия холестерина липопротеинов низкой плотности

51 *Нильссон П.М.*
Синдром раннего сосудистого старения

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

57 *Останина Н.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.Г., Олесова В.М.*
Множественные осложнения неконтролируемого сахарного диабета 1 типа

63 КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

66 НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ

CONTENTS

7 EDITORIAL

ORIGINAL RESEARCH

8 *Serezhina E.K., Obrezan A.G.*
The effectiveness of ω-3 polyunsaturated fatty acids combined therapy in the correction of dyslipidemia

REVIEWS

16 *Nayden T.V., Bartosh-Zelenaya S.Yu.*
Pulmonary hypertension: practical aspects of non-invasive diagnostics

26 *Shomin A.V., Serezhina E.K., Obrezan A.G.*
Hypertriglyceridemia and coronary heart disease: a contemporary view at the problem

33 *Obrezan A.G., Serezhina E.K., Obrezan A.A., Filippov A.E., Tuktarov A.M.*
Metabolic and fibrous remodeling as the basis of age-associated cardiovascular pathology: a contemporary view at the problem

ENTERNATIONAL PRACTICE

40 *König C.S., Mann A., McFarlane R., Marriott J., Price M., Ramachandran S.*
Age and the residual risk of cardiovascular disease following low density lipoprotein-cholesterol exposure

51 *Nilsson P.M.*
Early vascular aging in hypertension

TO PRACTITIONER'S CONSULT

57 *Ostanina N.G., Serezhina E.K., Obrezan A.G., Olesova V.M.*
Multiple complications of uncontrolled type 1 diabetes mellitus

63 CLINICAL TESTS

66 CARDIOLOGY NEWS

Глубокоуважаемые коллеги!

В настоящее время актуальным вопросом кардиологии является изучение дополнительных факторов риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистого старения. Именно комплексный подход к профилактике лежит в основе персонализированной превенции и сохранения активного долголетия. Следует отметить, что данные направления были определены как приоритетные в Указе Президента РФ от 18 июня 2024 г. № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий».

Статьи, представленные в рубриках «Оригинальные исследования» и «Аналитические обзоры», отражают взгляды как практикующих врачей, так и научного сообщества на такую актуальную тему, как влияние повышенного уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности на формирование и прогрессирование синдрома раннего сосудистого старения.

Кроме того, нами подробно освещена проблема неинвазивной диагностики легочной гипертензии и ее осложнений, а также влияние легочной гипертензии на нарушение структуры и функции сердца.

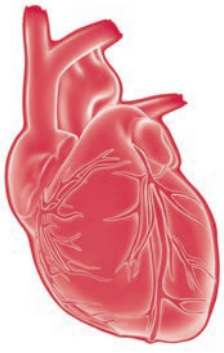
Мы убеждены, что в недалеком будущем системный комплексный подход к выявлению, корректной оценке и коррекции дополнительных факторов кардиоваскулярного риска станет краеугольным камнем в системе профилактики и оказания высококвалифицированной медицинской помощи.

Обзор наиболее актуальных оригинальных исследований, посвященных новым подходам к диагностике, оперативному лечению и дальнейшим пациент-ориентированным тактикам ведения, представлен в рубрике «Новости кардиологии».

В рубрике «Клинические наблюдения» описан интереснейший случай пациента с множественными осложнениями неконтролируемого сахарного диабета 1-го типа.

В каждом выпуске нашего журнала мы старается осветить самые актуальные новости кардиологии, рассмотреть интересные клинические случаи и подготовить вас к государственной аккредитации.

С пожеланиями профессиональных успехов,
главный редактор журнала профессор А.Г. Обрезан



Эффективность применения комбинированной терапии препаратами ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в коррекции дислипидемии

Сережина Е.К.[1, 2], **Обрезан А.Г.**[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр», 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Несмотря на достижения фармакологической терапии, позволяющие контролировать уровни липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из лидирующих неинфекционных кардиоваскулярных патологий. В настоящее время одним из резидуальных факторов риска считается гипертриглицеридемия. Однако результаты исследований коррекции данного состояния при помощи препаратов ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остаются противоречивыми.

Цель исследования – оценка эффективности назначения ω-3 ПНЖК с высокоочищенной фармацевтической эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой кислотой (ДГК) у пациентов с гипертриглицеридемией.

Материал и методы. В данном рандомизированном клиническом исследовании принял участие 241 пациент. Участники в равном соотношении 1:1:1 были разделены на 3 группы в зависимости от дозировки ω-3 ПНЖК: ЭПК (4 г/сут) в комбинации с ДГК, ЭПК (2 г/сут) в комбинации с ДГК и группа контроля. Показатели липидограммы оценивали до начала исследования и через 6 мес после начала приема препаратов. Участники должны были прекратить прием рыбьего жира или других продуктов, богатых ω-3 жирными кислотами, и любые растительные или пищевые добавки, которые могут регулировать уровень липидов. Если пациент уже принимал фармакологическую липидоснижающую терапию, ее сохраняли без коррекции на протяжении всего исследования.

Результаты. Ежедневный прием комбинированного препарата ω-3 ПНЖК, содержащего 4 г ЭПК и ДГК, независимо от сопутствующей комбинированной терапии, ассоциирован со снижением уровня общего холестерина на -6,46%, а холестерина ЛПОНП – на -18,68%, триглицеридов – на -25,77% по сравнению с исходным уровнем, а при сопоставлении с группой контроля – на 23,71% (p<0,001). Разница в изменении уровня триглицеридов между ЭПК/ДГК в дозе 2 г/сут не была статистически достоверной. Назначение данной группы препаратов ни в одной из дозировок и комбинаций не приводило к значительному повышению уровня ЛПНП по сравнению с базовой терапией, назначенной до исследования.

Заключение. Комбинированные ω-3 ПНЖК с высокоочищенной фармацевтической ЭПК и ДГК в дозировке 4 г/сут в сочетании со статинами и без них снижают уровень триглицеридов, ЛПОНП и общего холестерина без существенного повышения ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с гипертриглицеридемией.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия; ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты; эйкозапентаеновая кислота; доксогексаеновая кислота; атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Эффективность применения комбинированной терапии препаратами ω-3 полиненасыщенных жирных кислот в коррекции дислипидемии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 8–15. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-8-15
Статья поступила в редакцию 29.04.2024. **Принята в печать** 10.07.2024.

The effectiveness of ω-3 polyunsaturated fatty acids combined therapy in the correction of dyslipidemia

Serezhina E.K.[1, 2], *Obrezan A.G.*[1, 2]

[1] St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Limited liability company "My Medical Center", 191186, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Due to the achievements of pharmacological therapy the strict control of the low and very low density lipoprotein's levels is achieved. However, atherosclerosis-associated cardiovascular diseases still remain one of the leading non-infectious cardiovascular pathologies. Currently, hypertriglyceridemia is considered as the new residual risk factor. However, the results of studies that focused on the correction of this condition with the help of ω-3 polyunsaturated fatty acid preparations remain contradictory.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness of the administration of ω-3 polyunsaturated fatty acids with highly purified pharmaceutical eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in patients with hypertriglyceridemia.

Material and methods. 241 patients have participated in this randomized clinical trial. Participants in an equal ratio of 1:1:1 were divided into 3 groups depending on the dosage of ω-3 polyunsaturated fatty acids: EPA 4 g/day in combination with DHA, EPA 2 g/day in combination with DHA and the control group. The lipidogram parameters were evaluated before the start of the study and 6 months after the start of taking the drugs. Participants were required to stop taking fish oil or other foods rich in ω-3 fatty acids, and any herbal or dietary supplements that may regulate lipid levels. If the patient had already taken pharmacological lipid-lowering therapy, it was maintained without correction throughout the study.

Results. Daily intake of 4 g of EPA in combination with DHA, regardless of concomitant combination therapy, is associated with a decrease in total cholesterol by -6.46%, and VLDL cholesterol by -18.68%, TG by -25.77% compared with baseline, and when compared with the control group – by 23.71%. The difference in the change in TG levels between EPA at a dose of 2 g/day was not statistically significant. The administration of this group of drugs in any of the dosages and combinations did not lead to a significant increase in LDL levels compared with the basic therapy prescribed before the study.

Conclusion. Combined ω-3 polyunsaturated fatty acids with highly purified pharmaceutical eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) at a dosage of 4 g/day, both in combination with statins and without their background, reduce the level of triglycerides, VLDL and total cholesterol without significantly increasing LDL in serum in patients with hypertriglyceridemia.

Keywords: hypertriglyceridemia; ω-3 polyunsaturated fatty acids; eicosapentaenoic acid; docosahexaenoic acid; atherosclerosis-associated cardiovascular diseases

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Serezhina E.K., Obrezan A.G. The effectiveness of ω-3 polyunsaturated fatty acids combined therapy in the correction of dyslipidemia. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (2): 8–15. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-8-15 (in Russian)
Received 29.04.2024. **Accepted for publication** 10.07.2024.

Атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (аССЗ) – одна из лидирующих неинфекционных кардиоваскулярных патологий, ассоциированная с повышением риска смерти, основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми заболеваниями (MACE), а также со снижением продолжительности и качества жизни пациентов [1]. Существует множество концепций и моделей формирования и прогрессирования атеросклероза. При этом многие из них включают дислипидемию, а точнее – повышение липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и/или снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [2].

Длительное время фокус внимания врачей и фармакологов был сосредоточен на снижении уровней ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови. Однако многолетние клинические наблюдения продемонстрировали, что даже при поддержке целевых значений данных фракций липопротеинов показатели заболеваемости аССЗ и кардиоваскулярной смертности остаются высокими [3].

Эти наблюдения способствовали развитию других концепций патогенеза атеросклероза и поиску резидуальных факторов риска аССЗ. Среди последних выделяют повышенный уровень триглицеридов (ТГ) сыворотки крови. Значимость данного параметра подтверждается результатами NHANES (Third National Health and Nutrition Examination Survey), согласно которым гипертриглицеридемия наблюдается более чем у 62% пациентов сердечно-сосудистого профиля [4]. Согласно данным исследований, повышение уровня ТГ – важный и независимый предиктор ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Интересно, что

гипертриглицеридемия встречается у каждого 10-го человека в мире [6].

Для коррекции гипертриглицеридемии и потенциального снижения рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий были разработаны различные подходы к фармакотерапии. Основные из них – назначение биологически активных добавок (например, берберина), высоких доз ω-3 жирных кислот, фибратов и ниацина, а также препаратов, снижающих уровень холестерина ЛПНП, включая статины и ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин-9 [7].

Исследование REDUCE-IT продемонстрировало ряд клинических преимуществ назначения высоких доз ω-3 жирных кислот при сердечно-цереброваскулярных заболеваниях. Согласно полученным данным, ежедневный прием 4 г эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) снижает риск нефатального инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности, коронарной ангиопластики, нефатального инсульта или нестабильной стенокардии на 25% [8], а риск общих осложнений – на 30% [9] у пациентов, с достигнутыми целевыми значениями ЛПНП и гипертриглицеридемией.

Цель исследования – оценка эффективности назначения ω-3 полиненасыщенных жирных кислоты (ПНЖК) с высокоочищенной фармацевтической ЭПК и докозагексаеновой кислотой (ДГК) у пациентов с гипертриглицеридемией.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со Стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты, вошедшие в исследование, предварительно подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГУ, протокол № 115–02–2 от 22.03.2023.

В исследовании приняли участие 151 мужчина и 90 женщин от 30 до 80 лет с гипертриглицеридемией.

Критерии исключения: возраст <30 и >80 лет, отсутствие повышенного уровня ТГ в сыворотке крови, прием препаратов ω-3 и/или ω-6 ПНЖК в любых комбинациях.

В ходе исследования выполнено комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

При физикальном и инструментальном обследовании измеряли рост, вес и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Артериальное давление измеряли в соответствии с текущими рекомендациями [10]. Артериальную гипертензию определяли как повышение уровня систолического и/или диастолического артериального давления >140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивной терапии. Сахарный диабет верифицировали при уровне глюкозы натощак, превышающем 5,7 ммоль/л, или наличии сахароснижающей терапии, или при подтвержденном врачом без назначения постоянной медикаментозной терапии диагнозе сахарного диабета.

Дислипидемию определяли как превышение целевых показателей при стабильном питании и физической активности уровней общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и/или ЛПОНП, ТГ и/или снижении целевых показателей уровней ХС ЛПВП, рекомендованных для соответствующей группы кардиоваскулярного риска, к которой был отнесен пациент согласно оценке по шкале SCORE 2, или прием исследуемым статинов.

Целевые значения ОХС – <5,0; 4,5 и 4,0 ммоль/л для групп умеренного, высокого и очень высокого риска соответственно.

Целевые значения ЛПНП – <2,6; 1,8 и 1,4 ммоль/л для групп умеренного, высокого и очень высокого риска соответственно.

Целевые показатели ЛПВП независимо от группы кардиоваскулярного риска – >1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

Целевые значения ТГ независимо от группы кардиоваскулярного риска – ≤1,7 ммоль/л. Ожирение было верифицировано при ИМТ ≥30 кг/м^2. Забор крови для анализа проводили натощак в день исследования.

В ходе исследования было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (аппарат «Vivid IQ», General Electrics), в соответствии с текущими рекомендациями измеряли и оценивали комплекс «интима–медиа» (КИМ) сонных артерий [11].

Необходимо обратить внимание на следующие условия исследования. Если в липидоснижающей терапии на момент исследования использовали статины или комбинацию статин + эзетимиб, их дозировка оставалась без изменений перед скрининговым визитом и на протяжении всего исследования. Участники должны были прекратить прием рыбьего жира или других продуктов, богатых ω-3 жирными кислотами, а также любые растительные или пищевые добавки, которые могут регулировать уровень липидов.

Независимо от исходных данных исследуемые были случайным образом распределены в одну из трех групп: ЭПК 4 г/сут в комбинации с ДГК, ЭПК 2 г/сут в комбинации с ДГК и группа контроля – в равном соотношении (1:1:1). Комбинированные препараты ЭПК и ДГК назначали перорально с приемом пищи. Медианная процентная разница в уровнях ТГ с начала до конца исследования после учета группы контроля была основным показателем результата. Конечная точка исследования – 6 мес.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Количественные параметры показаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение, а качественные параметры представлены в виде чисел с процентами в круглых скобках (табл. 1). Принадлежность исследуемых параметров нормальному закону распределения была проверена по критерию χ^2 с уровнем значимости 0,9. Поскольку в результате проверки не были отвергнуты гипотезы о принадлежности исследуемых параметров нормальному закону распределения, дальнейшую статистическую обработку проводили исходя из нормального распределения исследуемых параметров по принятым в медицинской статистике критериям. Количественные параметры сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, а качественные – с помощью критерия χ^2.

Таблица 1. Характеристики пациентов, вошедших в исследование, по группам

Параметр	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут в комбинации, *n*=82	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79	Группа контроля, *n*=80	Всего, *n*=241
Возраст, годы	54,9±7,86	55,3±7,89	55,1±7,93	55,1±7,9
Мужчины, *n*	52 (63,4%)	49 (62%)	51 (63,75%)	151 (62,7%)
Женщины, *n*	30 (36,6%)	20 (38%)	29 (36,25%)	90 (37,3%)
Индекс массы тела, кг/м^2	24,4±3,7	24,7±4,0	24,5±3,8	24,5±3,8
Прием статинов	16 (19,5%)	15 (19%)	18 (22,5%)	50 (20,75%)
Атеросклероз БЦА	16 (19,5%)	17 (21,5%)	19 (23,75%)	52 (21,6%)
Ишемическая болезнь сердца	9 (11%)	10 (12,7%)	18 (22,5%)	37 (15,4%)
СД и нарушение толерантности к глюкозе, *n* (%)	18 (21,9%)	17 (21,5%)	21 (26,25%)	56 (23,2%)
Артериальная гипертензия, *n* (%)	52 (63,4%)	53 (67,1%)	55 (68,75%)	160 (66,4%)

Примечание. *ω-3 ПНЖК – комбинированный препарат, включающий эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты; БЦА – брахиоцефальные артерии; СД – сахарный диабет.*

Результаты

Общие характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1.

Из результатов, представленных в табл. 1, следует отметить, что количество мужчин, вошедших в каждую группу исследования, было несколько больше, чем женщин,– 62,7 и 37,3% соответственно. Средний возраст пациентов составил 55,1±7,9 года, средний ИМТ – 24,5±3,8 кг/м^2. Статины принимали 20,75% из рандомизированных пациентов, которым была модифицирована терапия, у 21,6% отмечался атеросклероз брахиоцефальных артерий, 23,2% страдали сахарным диабетом, а у 15,4% имела место ИБС.

Исходные параметры развернутой липидограммы пациентов, вошедших в исследование, а также результаты, полученные через 6 мес терапии, представлены в табл. 2 и на рисунке.

Согласно представленным в табл. 2 данным, ежедневный прием 4 г ЭПК в комбинации с ДГК независимо от сопутствующей комбинированной терапии ассоциирован со снижением уровня ОХС на 6,46%, а ХС ЛПОНП – на 18,68%. Важно отметить, что комбинированная терапия ω-3 ПНЖК, включающая прием ЭПК в дозе 4 г/сут, снижала уровень ТГ на -25,77% по сравнению с исходным, а при сопоставлении с группой контроля – на 23,71%. Разница в изменении уровня ТГ между ЭПК в дозе 2 г/сут не была статистически достоверной. Тем не менее в данной группе наблюдалось некоторое снижение уровня ТГ по сравнению с исходным. Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты свидетельствуют о зависимом от дозы эффекте препаратов ω-3 ПНЖК. Следует обратить внимание, что назначение данной группы препаратов ни в одной из дозировок и комбинаций не приводило к значительному повышению уровня ЛПНП по сравнению с базовой терапией, назначенной до исследования.

Результаты анализа липидного спектра подгрупп пациентов, принимающих и не принимающих статины, представлены в табл. 3.

Результаты анализа подгрупп, представленные в табл. 3 (основанные на стратификации пациентов относительно статинотерапии), были идентичны результатам всего исследования. Обращает внимание то, что ежедневный прием ЭПК в дозе 4 г/сут значительно снижал уровень ТГ по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Согласно результатам анализа, уровни ТГ в крови были снижены на 25,77; 17,02 и 2,09% в группах, получавших ЭПК в дозе 4 и 2 г/сут, а также в группе контроля при сравнении исходных значений с показателями после 6 мес терапии. Было показано, что ЭПК в дозе 4 г/сут снижает уровень ОХС на 10,45% по сравнению с исходным уровнем (p<0,001). Однако прием ЭПК в дозировке 2 г/сут приводил к снижению уровня ТГ всего на 2,15% (p=0,372). Наблюдалась тенденция к снижению уровня ТГ по сравнению с исходным уровнем, но статистически значимых различий между пациентами из группы, принимавших ЭПК в дозе 2 г/сут, и пациентами из группы плацебо не наблюдалось. Результаты, полученные в исследуемых группах, сопоставимы.

Обсуждение

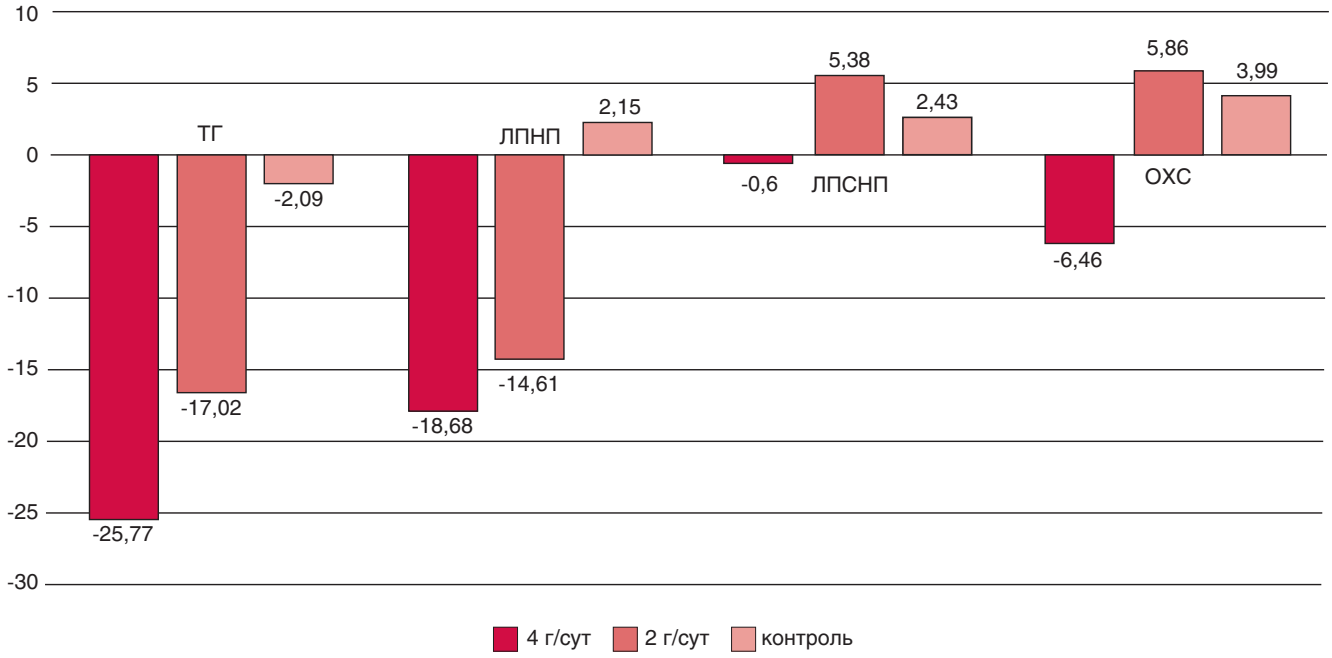
В настоящее время актуальна концепция комплексного воздействия гипертриглицеридемии, оксидативного стресса и сосудистого воспаления на нарушение структуры и функции сосудистой стенки.

ТГ обладают способностью проникать через интиму артерии. Однако данные вещества не могут полностью включиться в метаболизм эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, что приводит к их избыточному депонированию в межклеточных пространствах. Кроме того, в клетках нарушаются процессы

Таблица 2. Сравнение параметров расширенной липидограммы пациентов перед включением в исследование и через 6 мес

Параметр	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут в комбинации, *n*=82 исх.	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут в комбинации, *n*=82 6 мес	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут изменения, %	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 исх.	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 6 мес	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 изменения, %	Группа контроля *n*=80 исх.	Группа контроля *n*=80 6 мес	Группа контроля *n*=80 изменения, %
Средний уровень ТГ в группе, ммоль/л	1,94	1,44	-25,77	1,88	1,56	-17,02	1,91	1,87	-2,09
Средний уровень ЛПОНП в группе, ммоль/л	0,91	0,74	-18,68	0,89	0,76	-14,61	0,93	0,91	2,15
Средний уровень ЛПНП в группе, ммоль/л	3,32	3,3	-0,6	3,34	3,52	5,38	3,29	3,37	2,43
Средний уровень ОХС в группе, ммоль/л	5,72	5,35	-6,46	5,8	6,14	5,86	4,76	4,57	3,99

В табл. 2–4 и на рисунке: расшифровка аббревиатур приведена в тексте статьи.



Динамика изменений показателей липидограммы через 6 мес

окисления, а это в свою очередь приводит к оксидативному стрессу и нарушению функции эндотелия. Впоследствии в очаг отложения липидов мигрируют моноциты и макрофаги. В отличие от частиц ЛПНП, которые требуют окислительной модификации перед фагоцитозом в интиме артерий, остатки ТГ непосредственно поглощаются макрофагами с образованием «пенистых клеток» [12]. Вышеописанные процессы инициируют процесс воспаления и усугубляют эндотелиальную дисфункцию, а следовательно, играют важную роль в патогенезе атеросклероза, подобно ЛПНП [13].

Применимость препаратов ω-3 ПНЖК активно исследуется. Однако данные крупных рандомизированных клинических исследований противоречивы.

Так, например, японское исследование JELIS показало эффективность 1,8 г ЭПК в профилактике ИБС у пациентов с гиперхолестеринемией, получающих статины [14]. Исследование «Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений с помощью этил-эйкозапентаеновой кислоты» (REDUCE-IT) показало, что высокоочищенная форма ЭПК в дозировке 4 г/сут снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений на 25%, а относительный риск общих осложнений – на 30% [8, 9].

Исследование долгосрочных результатов для оценки остаточного риска при приеме статинов с ЭПК у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией (STRENGTH) показало отсутствие существенной

Таблица 3. Сравнение уровня триглицеридов у принимающих статины пациентов и без статинотерапии перед включением в исследование и через 6 мес

Параметр	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут в комбинации, *n*=82 исх.	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут в комбинации, *n*=82 6 мес	Группа ω-3 ПНЖК 4 г/сут изменения, %	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 исх.	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 6 мес	Группа ω-3 ПНЖК 2 г/сут в комбинации, *n*=79 изменения, %	Группа контроля, *n*=80 исх.	Группа контроля, *n*=80 6 мес	Группа контроля, *n*=80 изменения, %
Уровень ТГ у пациентов, принимающих статины	1,91	1,46	-23,56	1,86	1,7	-8,6	1,89	1,74	-7,94
Уровень ТГ у пациентов не принимающих статины	1,97	1,43	-27,41	1,9	1,65	-13,15	1,93	1,89	-2,07

Таблица 4. Скорректированное на группу контроля изменение медианы параметров липидограммы через 6 мес терапии по сравнению с исходным уровнем

Параметр	Группа ЭПК 4 г/сут против группы контроля, %	Группа ЭПК 4 г/сут против группы контроля, значение *p*	Группа ЭПК 2 г/сут против группы контроля, %	Группа ЭПК 2 г/сут против группы контроля, значение *p*
ТГ	23,71	<0,001	14,93	0,314
ЛПОНП	20,83	<0,001	12,46	0,058
ЛПНП	4,78	0,493	2,95	0,075
ОХС	10,45	<0,001	2,15	0,372

разницы в общем исходе основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с контролем [15].

Интересны результаты многоцентрового, плацебо-контролируемого, рандомизированного, двойного слепого, 12-недельного исследования MARINE с использованием ЭПК (Vascepa®), которое содержит только ЭПК и не содержит ДГК. Согласно полученным данным, ЭПК была эффективна в снижении общего уровня ТГ без повышения концентрации ЛПНП в плазме крови [16].

Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с результатами исследования MARINE. Так, при назначении ежедневного приема 4 г ω-3 ПНЖК у пациентов с гипертриглицеридемией в нашем исследовании отмечалось снижение уровня ТГ на 25,77%, а в исследовании MARINE – на 33,1%. При этом и в нашем исследовании, и в исследовании MARINE терапия ЭПК ни в одной из дозировок и комбинаций не приводила к достоверному повышению уровня ЛПНП по сравнению с базовой терапией пациента. Отметим, что об этом побочном эффекте часто сообщается при применении препаратов со смешанными ω-3 жирными кислотами (включая как ЭПК, так и ДГК) в сопоставимых группах пациентов [17]. Результаты исследования DEFAT, в котором проводилось сравнение эффективности монотерапии 1,8 г/сут ЭПК и комбинированной терапии ω-3 ПНЖК 2 г/сут показали более выраженное снижение уровня ТГ при длительном приеме ЭПК/ДПК по сравнению с монотерапией ЭПК. Кроме того, в группе комбинированной терапии чаще достигался целевой уровень ТГ [18].

Необходимо обратить внимание на то, что в настоящее время из всех препаратов, которые рассматриваются в исследованиях выше, в России официально зарегистрирован лишь Омакор.

Заключение

Комбинированные ω-3 ПНЖК с высокоочищенной фармацевтической ЭПК и ДГК в дозировке 4 г/сут и в сочетании со статинами, и без них снижают уровни ТГ, ЛПОНП и ОХС без существенного повышения ЛПНП в сыворотке крови у пациентов с гипертриглицеридемией.

Ограничения. В данном исследовании не измеряли уровни ЭПК или ее метаболитов. Данное ограничение требует дальнейшего изучения взаимосвязи между уровнями ЭПК, эффективностью снижения уровни ТГ и снижением сердечно-сосудистого риска. Время проведения этого исследования было коротким, а конечные точки исследования не включали долгосрочное наблюдение и снижение сердечно-сосудистых осложнений, что также является ограничением данного исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сережина Елена Константиновна (Elena K. Serezhina)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-кардиолог ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4239-9550
Обрезан Андрей Григорьевич (Andrey G. Obrezan) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, главный врач группы клиник ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: obrezan1@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6115-7923

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavie C.J. Cardiovascular statistics // Prog. Cardiovasc. Dis. 2023. Vol. 79. P. 112–113. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.07.005
2. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown // Pathol. Int. 2022. Vol. 72, N 3. P. 151–60. DOI: https://doi.org/10.1111/pin.13202
3. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Wouter Jukema J., Lecorps G., Mahaffey K.W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M.T., Sasiela W.J., Tamby J.-F., Tricoci P., White H.D., Zeiher A.M.; ODYSSEY OUTCOMES committees and investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. P. 2097–2107.
4. Rosinger A., Carroll M.D., Lacher D., Ogden C. Trends in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein in US adults, 1999–2014 // JAMA cardiology. 2017. Vol. 2, N 3. P. 339–341.
5. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2016. Vol. 316. P. 1289–1297.
6. Laufs U., Parhofer K.G., Ginsberg H.N., Hegele R.A. Clinical review on triglycerides // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. P. 99–109. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785
7. Marx N., Federici M., Schütt K.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2023. Vol. 44, 39. P. 4043–4140. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
8. Bhatt D.L, Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle Jr R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Ballantyne C.M.; REDUCE-IT investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. P. 11–22.
9. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle Jr R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Gregson J., Pocock S.J., Ballantyne C.M.; REDUCE-IT investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73. P. 2791–2802.
10. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гиепертензия у взрослых клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786
11. Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С.Н., Алиева А.С., Самочерных К.А., Абрамов К.Б., Вавилова Т.В., Лукьянчиков В.А., Курапеев Д.И., Ванюркин А.Г., Чернова Д.В., Шелуханов Н.К., Козленок А.В., Кавтеладзе З.А., Малеванный М.В., Виноградов Р.А., Хафизов Т.Н., Иванова Г.Е., Жуковская Н.В., Фокин А.А., Игнатьев И.М., Карпенко А.А., Игнатенко П.В., Астапов Д.А., Семенов В.Ю., Порханов В.А., Крылов В.В., Усачев Д.Ю., Светликов А.В., Алекян Б.Г., Акчурин Р.С., Чернявский А.М., Конради А.О., Шляхто Е.В. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 11. С. 5284. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5284
12. Xue S., Su Z., Liu D. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis // Ageing Res. Rev. 2023. Vol. 90. P. 101993. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101993
13. Bu L.L., Yuan H.H., Xie L.L., Guo M.H., Liao D.-F., Zheng X.-L. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 20. P. 15160. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms242015160
14. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Investigators JElisJ: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1090–1098.
15. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial // JAMA. 2020. Vol. 324. P. 2268–2280.
16. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR 101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, plAcebo-controlled, Randomized, double-blINd, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial) // Am.J. Cardiol. 2011. Vol. 108. P. 682–690.
17. Mozaffarian D., Maki K.C., Bays H.E.; TRILOGY (Study of CaPre in Lowering Very High Triglycerides) investigators. Effectiveness of a Novel ω-3 Krill Oil Agent in Patients With Severe Hypertriglyceridemia: A Randomized Clinical Trial // JAMA Netw. Open. 2022. Vol. 5, N 1. P. e2141898.
18. Sezai A., Unosawa S., Taoka M., Osaka S., Obata K., Kanno S., Sekino H., Tanaka M. Long-term comparison of ethyl icosapentate vs. Omega-3-Acid ethyl in patients with cardiovascular disease and hypertriglyceridemia (DEFAT trial) // Circulation Journal. 2019. Vol. 83, N 6. P. 1368–1376.

REFERENCES

1. Lavie C.J. Cardiovascular statistics. Prog Cardiovasc Dis. 2023; 79: 112–3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.07.005
2. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. Pathol Int. 2022; 72 (3):151–60. DOI: https://doi.org/10.1111/pin.13202
3. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Wouter Jukema J., Lecorps G., Mahaffey K.W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M.T., Sasiela W.J., Tamby J.-F., Tricoci P., White H.D., Zeiher A.M.; ODYSSEY OUTCOMES committees and investigators. Alirocumab. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; 379: 2097–107.
4. Rosinger A., Carroll M.D., Lacher D., Ogden C. Trends in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein in US adults, 1999–2014. JAMA cardiology. 2017; 2 (3): 339–41.
5. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016; 316: 1289–97.
6. Laufs U., Parhofer K.G., Ginsberg H.N., Hegele R.A. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020; 41: 99–109c. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785
7. Marx N., Federici M., Schütt K.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2023; 44 (39): 4043–140. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192

** Автор для корреспонденции.*

8. Bhatt D.L, Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle Jr R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Ballantyne C.M.; REDUCE-IT investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380: 11–22.

9. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., Doyle Jr R.T., Juliano R.A., Jiao L., Granowitz C., Tardif J.-C., Gregson J., Pocock S.J., Ballantyne C.M.; REDUCE-IT investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: 2791–802.

10. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossiysliy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2020; 25 (3): 3786. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian)

11. Chernyavsky M.A., Irtyuga O.B., Yanishevsky S.N., Alieva A.S., Samochernykh K.A., Abramov K.B., Vavilova T.V., Lukyanchikov V.A., Kurapeev D.I., Vanyurkin A.G., Chernova D.V., Shelukhanov N.K., Kozlyonok A.V., Kavteladze Z.A., Malevanny M.V., Vinogradov R.A., Khafizov T.N., Ivanova G.E., Zhukovskaya N.V., Fokin A.A., Ignatiev I.M., Karpenko A.A., Ignatenko P.V., Astapov D.A., Semenov V. Yu., Porkhanov V.A., Krylov V.V., Usachev D. Yu., Svetlikov A.V., Alekyan B.G., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. Rossiysliy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2022; 27 (11): 5284. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5284 (in Russian)

12. Xue S., Su Z., Liu D. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis. Ageing Res Rev. 2023; 90: 101993. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101993

13. Bu L.L., Yuan H.H., Xie L.L., Guo M.H., Liao D.-F., Zheng X.-L. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death. Int J Mol Sci. 2023; 24 (20): 15160. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms242015160

14. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Investigators JElisJ: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007; 369: 1090–8.

15. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324: 2268–80.

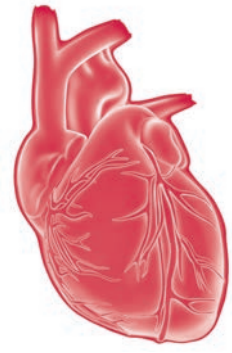
16. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR 101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, plAcebo-controlled, Randomized, double-blINd, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). Am J Cardiol. 2011; 108: 682–90.

17. Mozaffarian D., Maki K.C., Bays H.E.; TRILOGY (Study of CaPre in Lowering Very High Triglycerides) investigators. Effectiveness of a Novel ω-3 Krill Oil Agent in Patients With Severe Hypertriglyceridemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022; 5 (1): e2141898.

18. Sezai A., Unosawa S., Taoka M., Osaka S., Obata K., Kanno S., Sekino H., Tanaka M. Long-term comparison of ethyl icosapentate vs. Omega-3-Acid ethyl in patients with cardiovascular disease and hypertriglyceridemia (DEFAT trial). Circulation Journal. 2019; 83 (6): 1368–76.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Легочная гипертензия: практические аспекты неинвазивной диагностики



Найден Т.В.,
Бартош-Зеленая С.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

В статье рассматриваются практические аспекты и сложности неинвазивной диагностики легочной гипертензии (ЛГ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Приведен алгоритм оценки ЭхоКГ-вероятности. Определены ситуации, в которых оценка расчетного систолического давления в легочной артерии по максимальному градиенту трикуспидальной регургитации может быть затруднена или некорректна. Даны альтернативные параметры для оценки ЭхоКГ-вероятности ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия; ЭхоКГ-вероятность легочной гипертензии; правый желудочек; трикуспидальная регургитация; систолическое давление в легочной артерии; давление в правом предсердии

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю. Легочная гипертензия: практические аспекты неинвазивной диагностики // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 16–25. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-16-25
Статья поступила в редакцию 20.03.2024. **Принята в печать** 10.07.2024.

Pulmonary hypertension: practical aspects of non-invasive diagnostics

Nayden T.V., Bartosh-Zelenaya S.Yu.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

This article discusses the practical aspects and challenges of non-invasive echocardiographic diagnosis of pulmonary hypertension (PH). An algorithm for assessing echocardiographic probability of PH is presented. Situations connected with difficult or incorrect assessment of estimated systolic pulmonary artery pressure based on the maximum gradient of tricuspid regurgitation may be difficult or incorrect have been identified. Alternative parameters for assessing the Echo-probability of PH are given.

Keywords: pulmonary hypertension; echocardiographic probability of pulmonary hypertension; right ventricle; tricuspid regurgitation; pulmonary artery systolic pressure; right atrial pressure

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Nayden T.V., Bartosh-Zelenaya S.Yu. Pulmonary hypertension: practical aspects of non-invasive diagnostics. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (2): 16–25. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-16-25 (in Russian)
Received 20.03.2024. **Accepted for publication** 10.07.2024.

Определение и актуальность

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Общей целью клинической классификации ЛГ остается категоризация клинических состояний, связанных с повышением давления в легочной артерии, на основе сходства патофизиологических механизмов, клинической картины, гемодинамических характеристик и подходов к лечению.

ЛГ является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей все возрастные группы. Ее распространенность составляет ~1% населения мира с преобладанием среди лиц старше 65 лет. Ведущей причиной ЛГ

Таблица 1. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии (ЛГ)

Определение	Характеристика	Клинические группы
ЛГ	ДЛАср. >20 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	ДЛАср. >20 мм рт.ст. ДЗЛА ≤15 мм рт.ст. ЛСС >2 WU	1. ЛАГ. 3. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких. 4. Хроническая ТЭЛГ. 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДЛАср. >20 мм рт.ст. ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС ≤2 WU	2. ЛГ, обусловленная патологией левых камер сердца. 5. ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	ДЛАср. >20 мм рт.ст. ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС >2 WU	–
Стресс-индуцированная ЛГ	ДЛАср./СВ >3 мм рт.ст./л в минуту	–

Примечание. *ЛА – легочная артерия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ТЭЛГ – тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЛАср.– среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания легочных капилляров; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СВ – сердечный выброс; WU – единицы Вуда.*

служат заболевания левых камер сердца, на 2-м месте стоит патология легких, в частности хроническая обструктивная болезнь легких. Независимо от основного заболевания развитие ЛГ связано с ухудшением симптомов и увеличением смертности пациентов.

Современное гемодинамическое определение ЛГ основано на повышении среднего давления в легочной артерии (ДЛАср.) >20 мм рт.ст., определенного при катетеризации правых отделов сердца. Принято выделять 2 основных патофизиологических механизма развития ЛГ:

1) прекапиллярный – связанный с обструкцией легочных сосудов, который, помимо повышения ДЛАср., предполагает также увеличение ЛСС при нормальном давлении заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА);

2) посткапиллярный – связанный с повышением ДЗЛА при отсутствии увеличения ЛСС.

Как следует из табл. 1, показатели ДЗЛА и ЛСС позволяют отличить ЛГ легочной и сердечной этиологии (группы 2 и 3, согласно клинической классификации).

Все группы ЛГ могут включать как пре-, так и посткапиллярный компонент (в частности у пожилых пациентов).

Первичная классификация должна основываться на предполагаемой преобладающей причине повышения легочного давления.

В актуальных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (European Society of Cardiology/ European Respiratory Society, ESC/ERS, 2022) выделяют группу пациентов, у которых повышение ДЛАср. (>20 мм рт.ст.) не связано с увеличением ни ЛСС, ни ДЗЛА, а выявляется на фоне повышенного легочного кровотока при врожденных пороках сердца, заболеваниях печени, дыхательных путей, легких, гипертиреозе и пр. Поскольку несмотря на наличие ЛГ данное гемодинамическое состояние не соответствует критериям пре- или посткапиллярной ЛГ, его предложено описывать термином «неклассифицированная ЛГ». В отношении тактики обычно рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами и скорейшее выяснение этиологии повышенного легочного кровотока [1].

С 2004 г. на Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (WSPH) впервые прозвучал критерий так называемой стресс-индуцированной ЛГ: повышение ДЛАср. при нагрузке >30 мм рт.ст. Впоследствии на 4-м WSPH (2008) нагрузочный критерий был исключен в связи с неопределенностью взаимосвязи между возрастными изменениями сердечного выброса (СВ) при нагрузке и физиологией легочных сосудов, что ставило под сомнение существование как такового порогового значения ДЛАср. при нагрузке [2].

При этом доказано, что у здоровых субъектов ДЛАср. повышается в среднем на 1 мм рт.ст. на литр СВ, тогда как у пациентов с ЛГ повышение составляет >3 мм рт.ст. (табл. 1). Известно также, что ДЛАср. в покое повышается только при отсутствии ≥50% легочной микроциркуляции, следовательно, для наиболее раннего выявления проблемы логично использовать факторы, ведущие к увеличению СВ и повышению ЛСС. Многие пациенты с ЛГ впервые отмечают появление симптомов именно при физической нагрузке. Тем не менее оценка ЛСС, ДЗЛА и СВ при физической нагрузке, а также дифференциация 2-й и 3-й клинических групп ЛГ с помощью катетеризации до сих пор являются сложной задачей и областью научных исследований.

Диагностика

Ультразвуковой метод рекомендуется как неинвазивный диагностический метод первой линии при подозрении на ЛГ (ESC/ERS, 2015, WSPH, 2013, 2019) [3–5]. Эхокардиография (ЭхоКГ) также является ценным инструментом для выявления причины подозреваемой или подтвержденной ЛГ. У пациентов с ЛГ важно получить исчерпывающую информацию о морфологии правых и левых отделов сердца, функции правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ), клапанов и оценить гемодинамику, что в полной мере позволяет сделать ЭхоКГ. Этот метод также может обеспечить полезную информацию в отношении прогноза у пациентов с ЛГ.

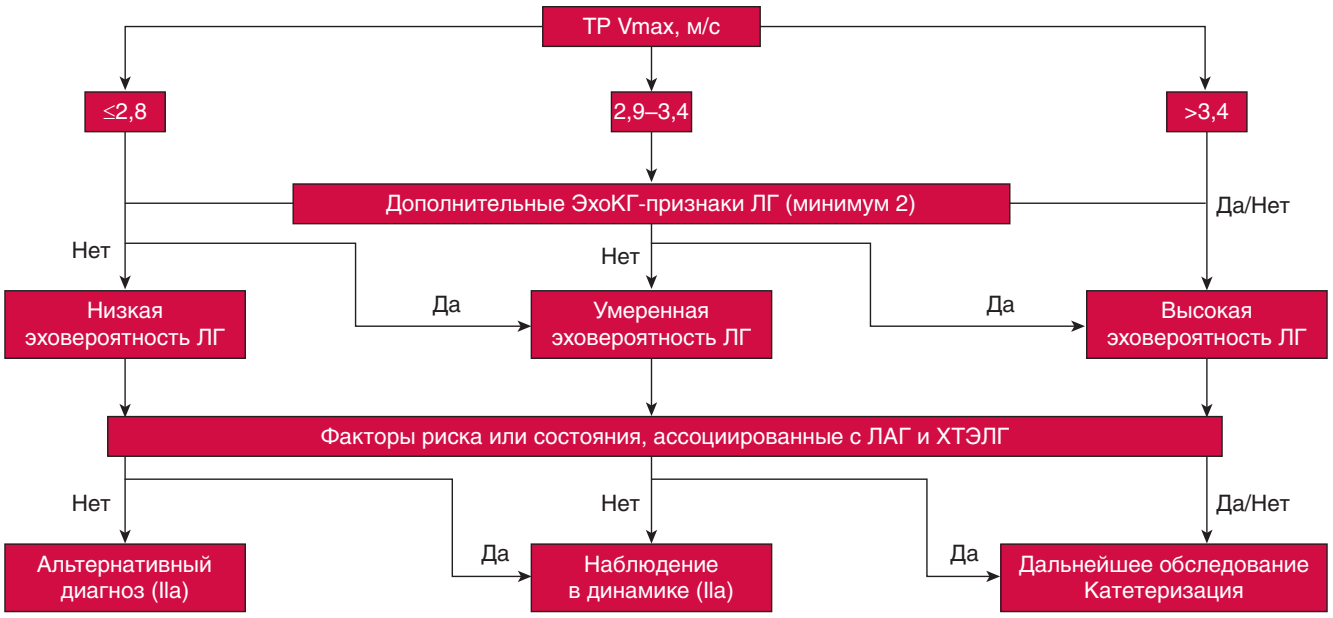


Рис. 1. Алгоритм оценки ЭхоКГ-вероятности легочной гипертензии (взято из ESC/ERS, 2022)

TP Vmax – максимальная скорость трикуспидальной регургитации; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; IIa – класс клинических рекомендаций.

Тем не менее для подтверждения диагноза ЛГ одной ЭхоКГ недостаточно: как следует из определения, требуется катетеризация правых камер сердца. Это объясняется в первую очередь гетерогенной природой ЛГ, а также своеобразной геометрией ПЖ, в связи с чем не существует единого ЭхоКГ-параметра, который бы достоверно информировал о степени ЛГ и лежащей в ее основе этиологии.

В ряде крупных научных исследований, несмотря на достаточно высокие значения корреляции результатов ЭхоКГ и инвазивной оценки ДЛАср., все же был констатирован ряд серьезных ограничений расчетного способа оценки систолического давления в ЛА (СДЛА), в частности по максимальному градиенту трикуспидальной регургитации (ТР) [6–9].

Ввиду ограничений допплеровских методов оценки давления в ЛА и ведущего значения инвазивной диагностики ЛГ, в рекомендациях ESC/ERS начиная с 2015 г. предлагается определять ЭхоКГ-вероятность присутствия ЛГ (рис. 1).

Как следует из рис. 1, рекомендованная сегодня оценка ЭхоКГ-вероятности ЛГ продолжает базироваться на значении максимальной скорости ТР. Однако на практике нередки ситуации, когда использование данного параметра невозможно и/или неминуемо ведет к некорректным результатам. В частности, это могут быть ситуации, связанные с:

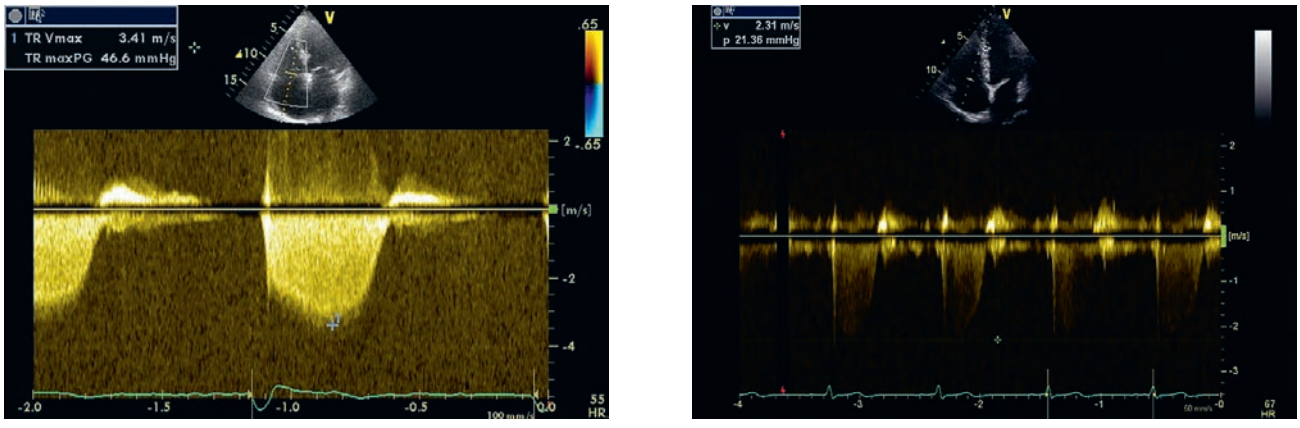
- отсутствием удовлетворительной визуализации ТР;
- методологическими ошибками (некорректное выставление угла сканирования без учета фазы дыхания, наложения спектров потока ТР на потоки при аортальном стенозе и митральной регургитации);
- нарушениями ритма;
- снижением ударного объема ПЖ;
- пульмональным стенозом и/или обструкцией выносящего тракта правого желудочка (ВТПЖ);
- неадекватными значениями максимальной скорости ТР у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких;
- тяжелыми степенями ТР при выраженной дилатации правых камер сердца;
- увеличенным легочным кровотоком (при наличии внутрисердечных сообщений, пульмональной регургитации) и пр.

Отсутствие удовлетворительной визуализации ТР встречается в ~10% случаев. В соответствии с рекомендациями ESC/ERS (2022), необходимыми условиями должного «качества» спектра ТР являются его продолжительность не менее 1/2 систолы, четкая граница, а также измерение максимальной скорости ТР в нескольких сечениях с последующим учетом максимального значения (рис. 2) [1].

При отсутствии четкой границы спектра затрудняется выделение его «хвостика» (chin) и возрастает вероятность некорректной оценки по «бороде» (beard, рис. 3) [8].

Методологические ошибки главным образом включают некорректное выставление угла сканирования, а также возможное наложение спектров при сопутствующих клапанных пороках (в частности, аортальный стеноз и митральная регургитация) на спектр ТР. Ряд ошибок может быть связан с феноменом Rivero–Carvallo, который заключается в том, что на вдохе снижается степень, т.е. максимальные скорость, градиент и продолжительность ТР, и, напротив, увеличиваются *vena contracta,* радиус PISA, площадь эффективного отверстия и объем ТР (рис. 4). В случае тяжелой ТР, напротив, на вдохе при практически равном давлении в правом предсердии (ПП) и ПЖ не происходит увеличения объема ТР, что носит название реверсивного симптома Rivero–Carvallo. В обоих случаях скорость ТР рекомендуется измерять в конце выдоха [9].

Нарушения ритма. Если имеется выраженная синусовая аритмия, спектр ТР следует получать при экспираторном апноэ. У пациентов с фибрилляцией предсердий для наилучшей оценки систолического давления в легочной артерии СДЛА следует выбрать среднее значение из 5–8 последовательно измеренных скоростей ТР.



А Б

Рис. 2. Примеры спектра трикуспидальной регургитации должного (А) и неудовлетворительного (Б) качества

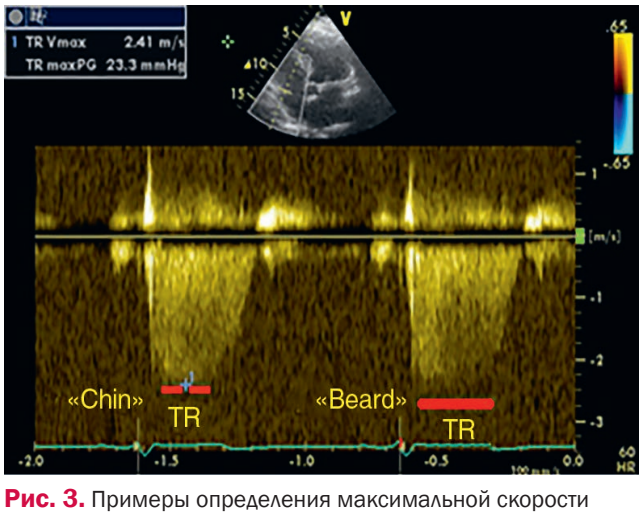


Рис. 3. Примеры определения максимальной скорости трикуспидальной регургитации по «хвостику» (chin) и «бороде» (beard)

См. объяснения в тексте.

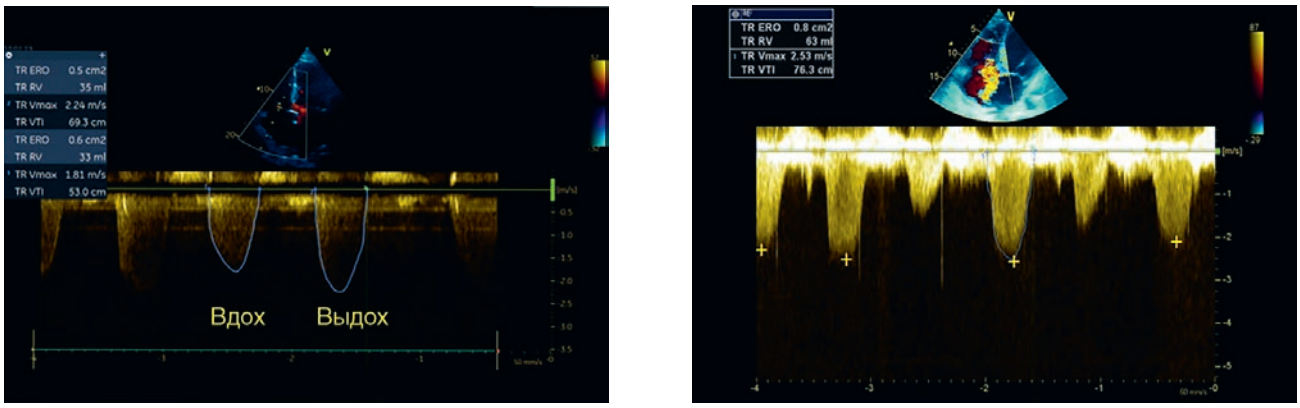
При снижении систолической функции правого желудочка (рис. 5) повышение систолического давления не всегда коррелирует с увеличением СДЛА, что обосновывает необходимость использования альтернативных параметров для определения ЭхоКГ-вероятности ЛГ (табл. 3)

Пульмональный стеноз и/или обструкция выносящего тракта правого желудочка. В случае стеноза клапана легочной артерии или ВТПЖ расчет СДЛА по величине максимальной скорости ТР приведет к его переоценке. В данном случае максимальный градиент на стенозированном пульмональном клапане или в ВТПЖ следует вычесть из полученного значения СДЛА.

Аналогичным образом увеличение легочного кровотока, связанное с наличием внутрисердечных сообщений или пульмональной регургитации, также приведет к завышенным значениям СДЛА, рассчитанного по градиенту ТР.

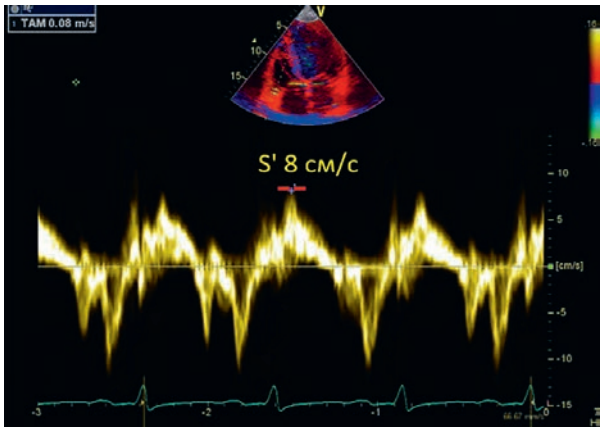
Неадекватные значения максимальной скорости ТР у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких не всегда удается визуализировать ТР (до 38% случаев), в то же время патология со стороны правых камер встречается часто – до 30–50% случаев [10]. Кроме того, с учетом частого снижения функции ПЖ у таких больных рекомендовано совместное использование параметров расчетного СДЛА (по максимальному градиенту ТР) и функции ПЖ (по величине TAPSE) [11].

При тяжелых степенях ТР и/или выраженной дилатации правых камер градиент давления между ПЖ и ПП выравнивается, что неминуемо приведет к получению заниженного градиента ТР, а следовательно, к недооценке

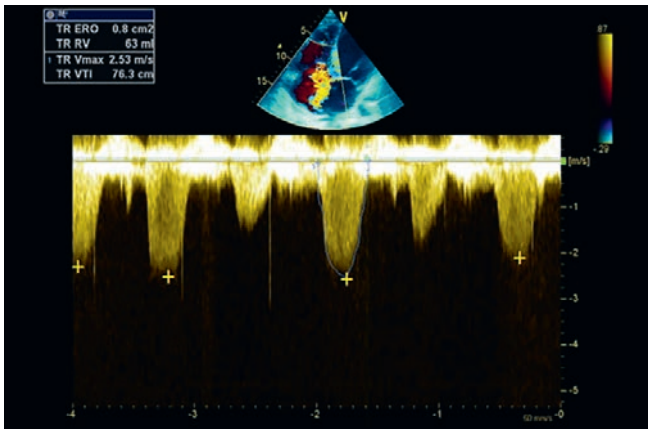


А Б

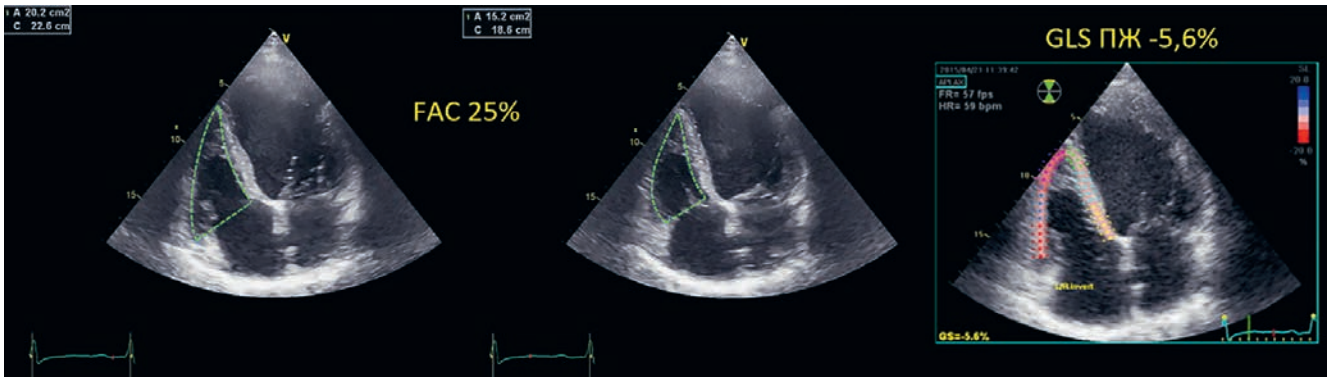
Рис. 4. А – симптом Rivero–Carvallo: увеличение максимальной скорости и градиента трикуспидальной регургитации на выдохе; Б – измерение максимальной скорости и градиента скорости трикуспидальной регургитации в нескольких сердечных циклах при фибрилляции предсердий



А



Б



В

Рис. 5. Эхограммы пациента С. 63 лет с систолической дисфункцией правого желудочка

S' – систолическая скорость движения миокарда латеральной части трикуспидального кольца (в импульсно-волновом режиме тканевого допплера); TAPSE – амплитуда систолической экскурсии латеральной части трикуспидального кольца (М-режим); FAC – фракционное изменения площади правого желудочка; GLS ПЖ – глобальная продольная деформация правого желудочка.

СДЛА. В подобной ситуации также ведущую роль будет играть использование альтернативных параметров (рис. 6).

Дополнительные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

В соответствии с современными рекомендациями принято выделять дополнительные ЭхоКГ-критерии ЛГ со стороны желудочков, легочной артерии, правого предсердия и нижней полой вены (НПВ, табл. 2, рис. 7).

Оценка правожелудочково-артериального сопряжения

В норме сопряжение между ПЖ и легочной артерией (ЛА) определяется тем, что сократимость ПЖ и величина постнагрузки, представленная легочным сосудистым сопротивлением, согласованы друг с другом. Математически ПЖ-артериальное сопряжение предложено выражать отношением эластичности ПЖ (*Ees*) к эластичности легочной артерии (*Ea*), полученное путем анализа петли «давление–объем» (рис. 8):

Ees = КСД ПЖ/КСО ПЖ,

Ea = КСД/УО,

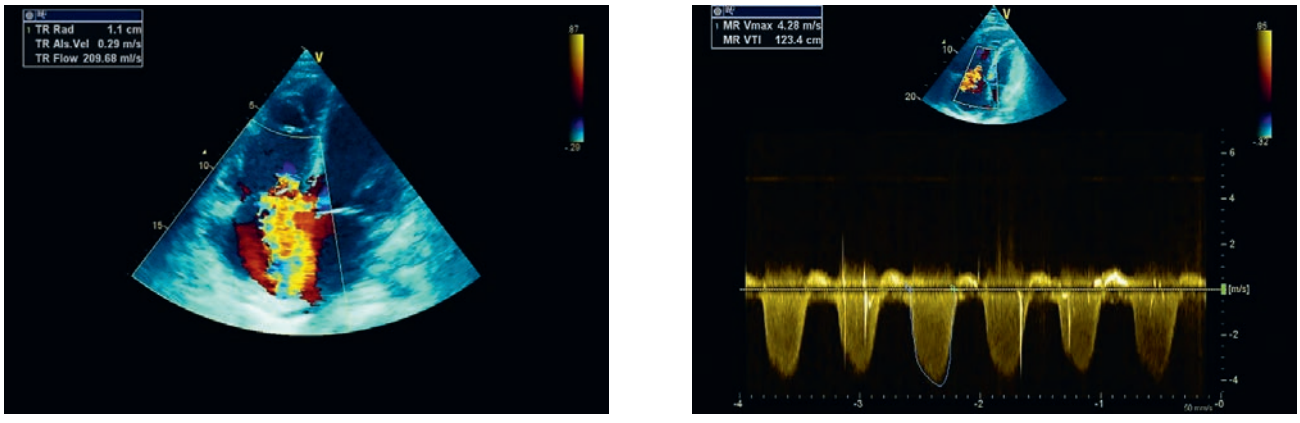
Coupling = УО/КСО ПЖ,

где *Ees* – эластичность правого желудочка, *Ea* – эластичность легочной артерии, КСД ПЖ – конечно-систолическое давление в правом желудочке, КСО ПЖ – конечно-систолический объем правого желудочка, УО – ударный объем.

Помимо катетеризации правых камер сердца, для оценки ПЖ-артериального сопряжения предложены неинвазивные (TAPSE/СДЛА) параметры, а также различные комбинации неинвазивных (TAPSE) и инвазивных (ЛСС) показателей [12].

В качестве неинвазивного параметра постнагрузки было предложено использовать время ускорения (accelerationtime, AT) в ВТПЖ, а также зазубренный паттерн потока (систолическая выемка или notching) в режиме импульсно-волновой допплерографии в парастернальной позиции по короткой оси. Укорочение AT <70 мс и присутствие конечно- или среднесистолической выемки весьма точно отражает увеличение ЛСС. Снижение соотношения AT/СДЛА предсказывает наличие высокого ЛСС (>3 ед. Вуда) с чувствительностью 84% [13]. Другой неинвазивный способ расчета ЛСС – отношение максимальной скорости TP к интегралу кровотока в ВТПЖ (TP Vmax/VTI) [14]. В норме данный параметр не должен превышать 0,15–0,2 [15].

Вторым параметром, учитываемым при оценке расчетного СДЛА, является **давление в правом предсердии**, уровень которого определяется диаметром и степенью инспираторного коллапса НПВ (табл. 3).



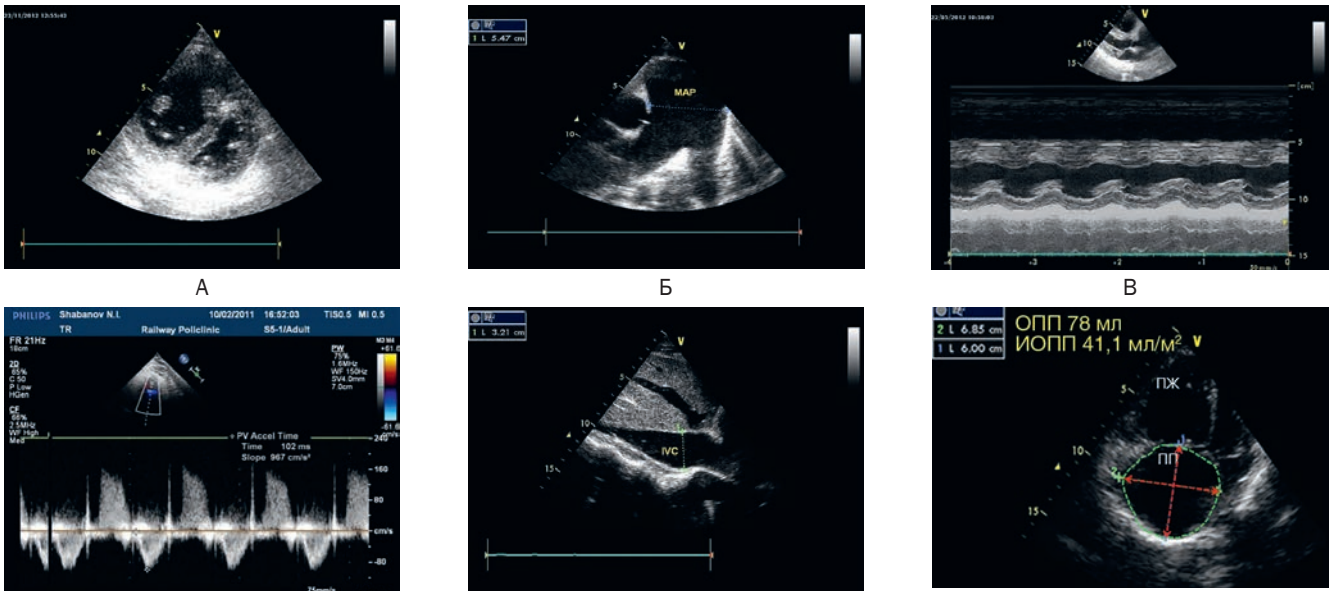
А Б

Рис. 6. Эхограммы пациента Н. 48 лет с тяжелой трикуспидальной регургитацией и расширенными правыми камерами сердца

Таблица 2. ЭхоКГ-вероятность легочной гипертензии: дополнительные признаки (ESC/ERS, 2022)

ЛЖ и ПЖ	Легочная артерия	Нижняя полая вена и правое предсердие
$ПЖ_{баз.}/ЛЖ_{баз.}$ >1,0	AT <105 мс и/или средне-систолическая выемка в ВТПЖ	НПВ >21 мм с коллапсом <50% (при ИВЛ <20%)
Парадоксальное движение МЖП (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	PG PR >2,2 м/с	Площадь ПП >18 см^2 (конечно-систолическая)
TAPSE/СДЛА <0,55 мм/мм рт.ст.	$ЛА_d$>Ao_d или $ЛА_d$>25 мм	

Примечание. *$ПЖ_{баз.}$ – поперечный размер правого желудочка на базальном уровне; $ЛЖ_{баз.}$ – поперечный размер левого желудочка на базальном уровне (из апикального 4-камерного сечения); AT – acceleration time, время ускорения; ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка; НПВ – нижняя полая вена; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛЖ – левый желудочек; TAPSE – амплитуда систолической экскурсии латеральной части трикуспидального кольца; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; $ЛА_d$ – диаметр легочной артерии; Ao_d – диаметр аорты; PG PR – градиент пульмональной регругитации; ПП – правое предсердие.*



А Б В

Г Д Е

Рис. 7. Дополнительные эхопризнаки легочной гипертензии

А–В: D-образная форма левого желудочка, расширение легочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Г–Е: время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка <105 мс (102 мс), расширение нижней полой вены, увеличение площади и объема правого предсердия.

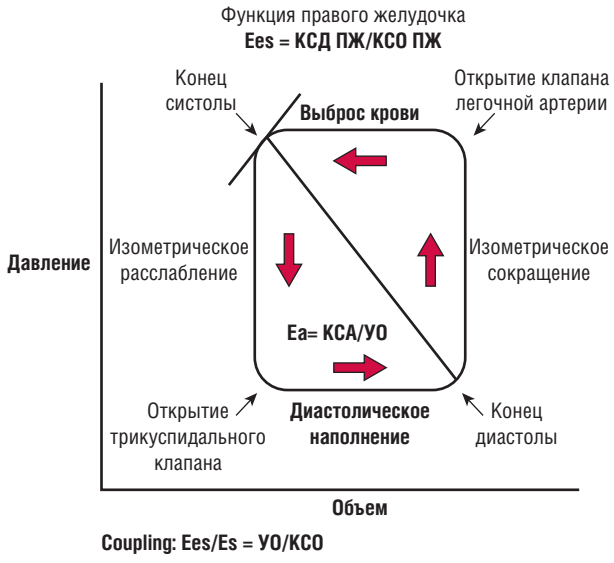


Рис. 8. Схема анализа сопряжения правого желудочка и легочной артерии

Ees – эластичность правого желудочка; Ea – эластичность легочной артерии; КСД ПЖ – конечно-систолическое давление в правом желудочке; КСО ПЖ – конечно-систолический объем правого желудочка; УО – ударный объем.

Промежуточные значения давления в ПП могут быть отнесены к низким значениям при отсутствии вторичных признаков повышения давления в ПП, или к более высоким, если вторичные признаки есть, или максимальный коллапс НПВ <35% (<20% при спокойном вдохе).

Переоценка или недооценка данного параметра возможна также в ряде клинических ситуаций у:

- здоровых спортсменов НПВ зачастую имеет больший диаметр;
- лиц с малой или, напротив, большой площадью поверхности тела;
- коллапс НПВ не коррелирует с давлением в ПП у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также при снижении эластичности сосудистой стенки.

Так, T. Taniguchi и соавт. (2015) показали, что для лиц с ППТ <1,6 м^2 использование порогового значения диаметра НПВ 17 мм позволяло обнаружить повышенное давление в ПП с чувствительностью 91,7% и специфичностью 63,6% [16].

Вентиляция легких с положительным давлением может предотвратить коллапс НПВ, что делает метод оценки давления в ПП по данному критерию ненадежным у интубированных пациентов и требует использования альтернативных параметров.

В перечисленных случаях следует прибегать к поиску вторичных признаков повышения давления в ПП (табл. 3).

M.F. Nageh и соавт. (1999) показали сильную взаимосвязь между *E/E′* ПЖ (его диастолической дисфункцией, рис. 9) и давлением в ПП, в частности у пациентов на ИВЛ, с систолической дисфункцией ПЖ или без нее. Авторы продемонстрировали, что соотношение *E/E′* >6 имело 79% чувствительность и 73% специфичность для среднего давления в ПП ≥10 мм рт.ст. Кроме того, они предложили эмпирическую формулу расчета ДЛАср.:

$$ДЛАср.=1,7 \times E/e' + 0,8 \text{ [17]}.$$

Систолическая фракция наполнения печеночных вен представляет собой отношение систолической скорости потока в них к сумме систолической и диастолической скоростей: *Vs*/(*Vs* + *Vd*). Ее значение <55% может служить чувствительным и специфичным признаком повышения давления в ПП (рис. 10).

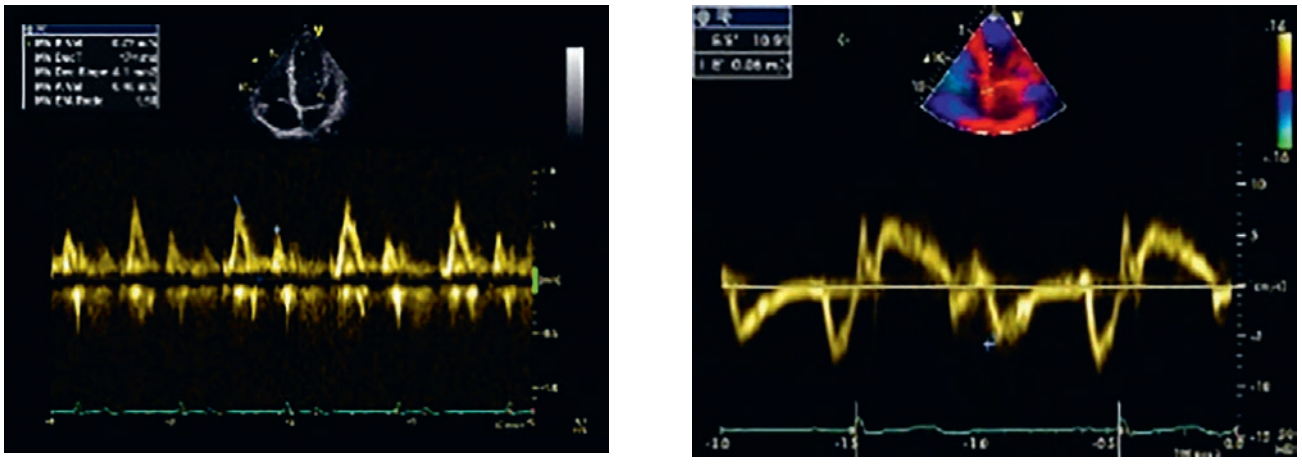
Альтернативные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

Как следует из сказанного выше, во многих случаях оценка расчетного СДЛА по градиенту ТР и давлению в ПП может быть не только неточной, но и невозможной. В таких случаях

Таблица 3. Оценка давления в правом предсердии (ASE/EAE/CSE, 2010)

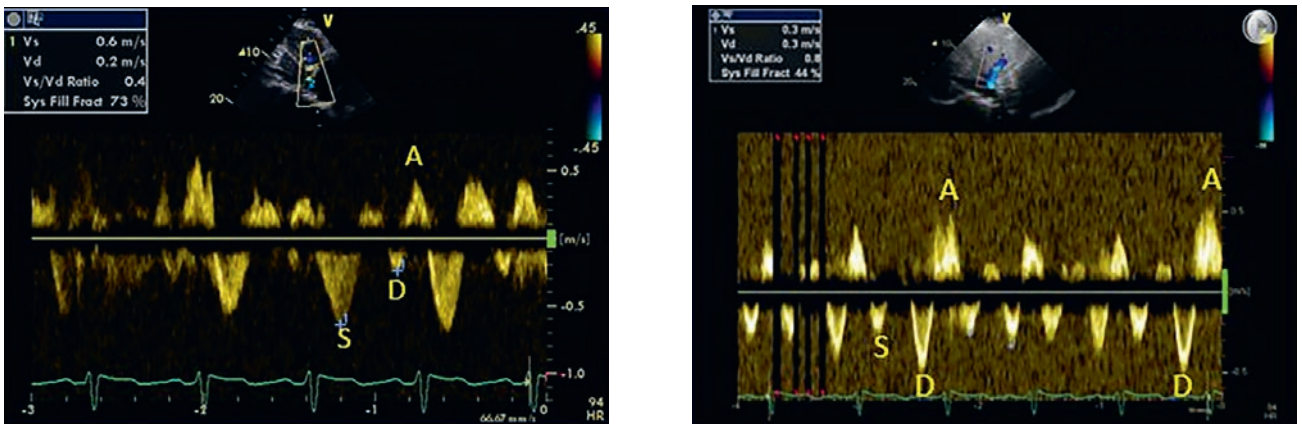
Давление в правом предсердии, мм рт.ст.	3 (0–5)	8 (5–10)	15
Диаметр НПВ, см	≤2,1	≤2,1 >2,1	>2,1
Коллабирование НПВ при вдохе через нос, %	>50	<50 >50	<50
Вторичные признаки повышения давления в ПП			• Рестриктивный тип наполнения • *E/E′*>6 • Преобладание диастолического потока в печеночных венах (систолическая фракция <55%)

Примечание. *НПВ – нижняя полая вена; ПП – правое предсердие; E – скорость пика E трансмитрального потока в режиме импульсно-волновой допплерографии; E′ – средняя скорость пиков E′ из латеральной и медиальной частей митрального кольца в режиме тканевой допплерографии.*



А Б

Рис. 9. Пример рестриктивного наполнения правого желудочка: скорость пика Е на трикуспидальном клапане – 120 см/с (в режиме импульсно-волновой допплерографии), скорость Е' из латеральной части трикуспидального кольца – 5 см/с (в режиме тканевой импульсной допплерографии), *E/E'* =24



А Б

Рис. 10. Примеры оценки систолической фракции наполнения печеночных вен: доминирование систолического потока [(60/60+20) × 100% = 75%] в норме (А); доминирование диастолического потока [(30/60+30) × 100% = 33%] при повышении давления в правом предсердии (Б)

Таблица 4. Корреляция значений среднего давления в легочной артерии с соотношением АТ/ЕТ транспульмонального кровотока

АТ/ЕТ	ДЛАср., мм рт.ст.	АТ/ЕТ	ДЛАср., мм рт.ст.	АТ/ЕТ	ДЛАср., мм рт.ст.
0,20	69	0,29	38	0,38	21
0,21	64	0,30	36	0,39	20
0,22	60	0,31	34	0,40	19
0,23	57	0,32	31	0,41	17
0,24	53	0,33	30	0,42	16
0, 25	50	0,34	28	0,43	15
0,26	47	0,35	26	0,44	14
0,27	44	0,36	24	0,45	13
0,28	41	0,37	23	–	–

Примечание. *ДЛА ср.– среднее давление в легочной артерии; АТ – время ускорения; ЕТ – время выброса (Митьков В.В., Сандриков В.А., 1998).*

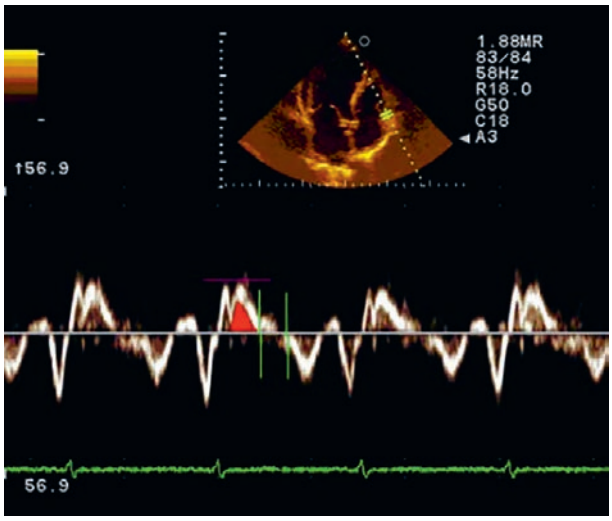


Рис. 11. Определение времени изоволюметрического расслабления IVRT в импульсном режиме тканевой допплерографии

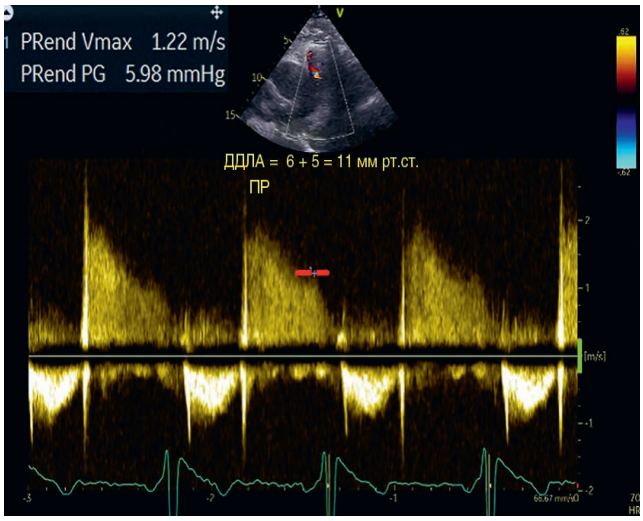


Рис. 12. Определение конечно-диастолического градиента пульмональной регургитации (PGПРд) в постоянно-волновом режиме допплерографии

необходимо прибегать к оценке дополнительных, альтернативных параметров, доступных к измерению в каждом конкретном случае.

Уменьшение **времени изоволюметрического расслабления (isovolumetric relaxation time, IVRT)** <40 мс исключает диагноз ЛГ (рис. 11). Однако необходимо отметить, что увеличение IVRT не является специфичным для повышения СДЛА и строго связано с преднагрузкой на ПЖ и давлением в ПП. При отсутствии диастолической дисфункции ПЖ IVRT увеличивается пропорционально СДЛА. При диастолической дисфункции ПЖ или объемной перегрузке ПП давление в нем увеличивается, и IVRT укорачивается вскоре после открытия трикуспидального клапана. По этой причине в данной ситуации определение IVRT должно быть дополнено другими индексами.

Снижение показателя IVRT <60 мс хорошо коррелирует с повышением давления в ПП >8 мм рт.ст. [14]. Применение данного параметра может быть рекомендовано у пациентов с затрудненным субкостальным акустическим доступом (травмы, переломы) и у пациентов на ИВЛ.

Как упоминалось выше, **время ускорения транспульмонального кровотока (AT)** обратно пропорционально СДЛА и ДЛАср. Согласно рекомендациям ESC/ERS(2022), показатель AT <105 мс отличается высокой надежностью для прогнозирования повышения СДЛА в сочетании с другими индексами [1]. Снижение соотношения AT/ET, в норме составляющего 0,40–0,45, достоверно коррелировало с повышением ДЛАср. (табл. 4).

Расчет **конечного диастолического давления в легочной артерии (ДДЛА)** по формуле: ДДЛА = $PG_{ПРд} + P_{ПП}$, где $P_{ПП}$ – давление в ПП, мм рт.ст., $PG_{ПРд}$ – конечно-диастолический градиент ПР (рис. 12), может служить альтернативой расчету СДЛА. В норме dPAP (давление в легочной артерии, диастолическое) составляет 3–15 мм рт.ст.

Ряд эмпирических формул для расчета ДЛАср., в частности Mahan (1983), Kitabatake (1983) и Masuyama (1986), содержат описанные выше показатели. Однако эксперты ESC/ERS сегодня рекомендуют отказаться от их применения в пользу определения ЭхоКГ-вероятности ЛГ.

Оценка функции правого желудочка

Оценка систолической функции ПЖ необходима не только для определения ЭхоКГ-вероятности ЛГ, но и для формирования прогностических суждений.

К ЭхоКГ-параметрам сократимости ПЖ относят:

- фракционное изменение площади ПЖ (FAC);
- систолическую скорость движения миокарда (*S'*);
- амплитуду систолической экскурсии латеральной части трикуспидального кольца (TAPSE);
- индекс работы миокарда ПЖ (RIMP);
- скорость нарастания давления в ПЖ (d*P*/d*t*);
- фракцию выброса в 3D-режиме (ФВ ПЖ);
- деформацию ПЖ (GLS ПЖ).

По данным J.N. Wessels и соавт. (2023), летальность пациентов с ЛГ была ассоциирована со следующими показателями: TAPSE <1,8 см; TAPSE ≤1,7 см + расширение НПВ; индекс конечно-диастолического объема ПЖ ≥84 мл/м^2 (по данным магнитно-резонансной томографии, МРТ); индекс ударного объема ПЖ ≤25 мл/м^2 (по данным МРТ); индекс массы миокарда ПЖ ≥59 г/м^2 (по данным МРТ); давление в ПП; давление заклинивания легочных капилляров и сердечный индекс (по данным катетеризации); NT-proBNP [18].

Заключение

Учитывая гетерогенную природу ЛГ и своеобразную геометрию ПЖ, не существует единого ЭхоКГ-параметра, который бы достоверно информировал о степени ЛГ и лежащей в ее основе этиологии. На практике определение расчетного СДЛА по градиенту ТР и величине давления в правом предсердии может быть ограничено во многих ситуациях. В связи с этим необходимо использовать комплексный многопараметрический подход с определением ЭхоКГ-вероятности ЛГ и выявлением ее дополнительных признаков. Тем не менее одной только ЭхоКГ недостаточно для верификации диагноза ЛГ, для которого по-прежнему требуется катетеризация правых камер сердца.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Найден Татьяна Викторовна (Tatiana V. Nayden)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: tatianan86@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9770-472X

Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна (Svetlana Yu. Bartosh) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: s.bartosh.spb@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-7300-1942

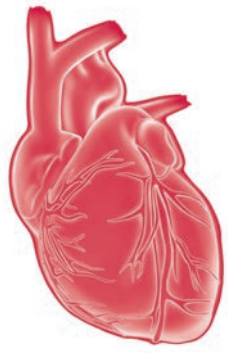
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023; 61 (1): 2200879. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022
2. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34: 888–94. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00145608
3. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015; 46: 903–75. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015
4. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D 42–50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032
5. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018
6. Fisher M.R., Criner G.J., Fishman A.P., et al.; NETT Research Group. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. Eur Respir J. 2007; 30 (5): 914–21. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00033007
7. van Riel A.C., Opotowsky A.R., Santos M. Accuracy of echocardiography to estimate pulmonary artery pressures with exercise: a simultaneous invasive-noninvasive comparison. Circ Cardiovasc Imaging. 2017; 10 (4): e005711. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005711
8. Kyranis S.J., Latona J., Platts D., et al. Improving the echocardiographic assessment of pulmonary pressure using the tricuspid regurgitant signal – the «chin» vs the «beard». Echocardiography. 2018; 35 (8): 1085–96. DOI: https://doi.org/10.1111/echo.13893
9. Wright L., Dwyer N., Wahi S., Marwick T.H. Relative importance of baseline and longitudinal evaluation in the follow-up of vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2019; 12 (11 pt 1): 2103–11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.017 Epub 2018 Oct 17.
10. Freixa X., Portillo K., Paré C., et al.; PAC-COPD Study Investigators. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. Eur Respir J. 2013; 41 (4): 784–91. DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.00222511 Epub 2012 Sep 27.
11. Tello K., Naeije R., de Man F., Guazzi M. Pathophysiology of the right ventricle in health and disease: an update. Cardiovasc Res. 2023; 119 (10): 1891–904. DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvad108 PMID: 37463510.
12. Kubba S., Davila C.D., Forfia P.R. Methods for evaluating right ventricular function and ventricular-arterial coupling. Prog Cardiovasc Dis. 2016; 59 (1): 42–51. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.06.001
13. Tossavainen E., Söderberg S., Grönlund C. et al. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 14 (9): 890–7. DOI: https://doi.org/10.1093/ehjci/jes309
14. Abbas A.E., Franey L.M., Marwick T., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013; 26 (10): 1170–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.003
15. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract. 2018; 5 (3): G11–24. DOI: https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071
16. Bateman R.M., Sharpe M.D., Jagger J.E., et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. Crit Care. 2016; 20 (suppl 2): 94. DOI: https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6
17. Nageh M.F., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., et al. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. Am J Cardiol. 1999; 84 (12): 1448–51, A8. DOI: https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00595-0
18. Wessels J.N., Celant L.R., de Man F.S., Vonk Noordegraaf A. The right ventricle in pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2023; 44 (6): 738–45. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0043-1770117

* *Автор для корреспонденции.*

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Гипертриглицеридемия и ишемическая болезнь сердца: современный взгляд на проблему



Шомин А.В.[1], **Сережина Е.К.**[1, 2], **Обрезан А.Г.**[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр», 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Гипертриглицеридемия – это широко распространенная полиэтиологическая дислипидемия, характеризующаяся увеличенным резидуальным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В данном обзоре научной литературы представлены современные положения, касающиеся взаимосвязи между обсуждаемым нарушением липидного обмена и ишемической болезнью сердца и позволяющие сформировать более релевантное представление о данной проблеме.

Так, в настоящее время, в соответствии с актуальными источниками информации и наиболее представительными научными трудами, многогранная связь между ишемической болезнью сердца и гипертриглицеридемией не вызывает сомнений как при хронических коронарных синдромах, так и при острых коронарных событиях.

Индекс триглицериды-глюкоза и индекс атерогенности плазмы являются эффективными клиническими инструментами для прогностической оценки возникновения основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертриглицеридемией и ишемической болезнью сердца. Изучение фармакологических средств, направленных на снижение уровня триглицеридов в крови, показало противоречивые результаты, в связи с чем пока нет достоверных доказательств влияния снижения триглицеридов на уменьшение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития острых коронарных событий при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия; дислипидемия; триглицериды; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 литературных данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Для цитирования: Шомин А.В., Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Гипертриглицеридемия и ишемическая болезнь сердца: современный взгляд на проблему // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 26–32. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-26-32
Статья поступила в редакцию 25.04.2024. **Принята в печать** 10.07.2024.

Hypertriglyceridemia and coronary heart disease: a contemporary view at the problem

Shomin A.V.[1], *Serezhina E.K.*[1, 2], *Obrezan A.G.*[1, 2]

[1] St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Limited Liability Company "My Medical Center", 191186, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Hypertriglyceridemia is a widespread polyetiological dyslipidemia, characterized by an increased residual risk of developing atherosclerotic cardiovascular diseases. This review of the scientific literature presents current postulates regarding the relationship between the discussed lipid metabolism disorder and coronary heart disease, allowing us to form a more relevant understanding of this problem. Thus, at present, in accordance with current sources of information and the most representative scientific works, the multifaceted relationship between coronary heart disease and hypertriglyceridemia is beyond doubt, both in chronic coronary syndromes and in acute coronary events. The triglyceride-glucose index and plasma atherogenic index are effective clinical tools in the prognostic assessment

Keywords: hypertriglyceridemia; dyslipidemia; triglycerides; atherosclerosis; coronary heart disease; acute coronary syndrome

of the occurrence of major cardiovascular events in patients with hypertriglyceridemia and coronary artery disease. The study of pharmacological agents aimed at reducing the level of triglycerides in the blood has shown conflicting results, and therefore, there is no reliable evidence of the effect of triglycerides-lowering on reducing cardiovascular mortality and the incidence of acute coronary events in coronary heart disease.

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing literary data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

For citation: Shomin A.V., Serezhina E.K., Obrezan A.G. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease: a contemporary view at the problem. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (2): 26–32. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-26-32 (in Russian)
Received 25.04.2024. **Accepted for publication** 10.07.2024.

Актуальность проблемы

С течением времени концепция повышенного уровня триглицеридов (ТГ) как фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) значительно развивалась. Несколько десятилетий назад гипертриглицеридемия (ГТГ) считалась фактором риска развития ИБС наравне с высоким уровнем холестерина (ХС) [1]. Впоследствии акцент сместился в сторону ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) как основного фактора риска развития ИБС, поскольку эпидемиологические исследования показали отсутствие независимой роли ТГ после поправки на ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1]. Однако недавно менделевские рандомизированные исследования и клинические испытания поставили под сомнение причинную роль холестерина ЛПВП и возобновили научный интерес к ТГ как к причинному фактору риска развития ИБС [1].

Хотя богатые ТГ липопротеины, синтезируемые в организме в избытке на фоне ГТГ, были связаны с неблагоприятными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми событиями в многочисленных исследованиях [2, 3], степень, в которой эта связь обусловлена сопутствующими метаболическими нарушениями, сильно варьирует [4].

В настоящее время связь между ГТГ и формами ИБС, как стабильной [хронические коронарные синдромы (ХКС)], так и острым коронарным синдромом (ОКС), остается неопределенной. В последние годы многие исследователи пытались идентифицировать ассоциацию между ГТГ, атеросклерозом и ИБС [5].

Результаты многих крупных исследований показывают, что высокие уровни ТГ (натощак или постпрандиально) или, более конкретно, липопротеинов, богатых ТГ, и остаточных продуктов их метаболизма – ремнантов, независимо связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6]. Возможные механизмы этой связи включают избыточное высвобождение свободных жирных кислот, продукцию провоспалительных цитокинов, факторов свертывания крови и нарушение фибринолиза [7]. Исследования исходов ССЗ с применением препаратов, снижающих уровень ТГ, дали противоречивые результаты, а это означает отсутствие убедительных доказательств того, что снижение уровня ТГ любым терапевтическим подходом может снизить сердечно-сосудистую смертность от ИБС [8, 9].

Примечательно, что в Копенгагенском популяционном исследовании, в котором анализировали медицинские карты 106 937 больных со сроком наблюдения приблизительно 15 лет, повышенный уровень ремнантов липопротеинов, богатых ТГ, был ассоциирован с ростом риска возникновения острого инфаркта миокарда (ИМ) в 4 раза, увеличением риска острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в 2 раза и увеличением риска развития атеросклеротических заболеваний периферических артерий в 5 раз [10, 11].

Также было опубликовано, что ГТГ и низкая концентрация ХС ЛПВП совместно приводят к амплификации риска возникновения основных сердечно-сосудистых событий среди больных, у которых был достигнут целевой параметр ХС ЛПНП [12, 13].

Цель – анализ и обобщение данных релевантных научных трудов, создавших акцент на взаимосвязи между ГТГ и ИБС. Авторы сфокусировали свое внимание на патогенетических аспектах развития ИБС на фоне ГТГ как при стабильном варианте течения, так и при ОКС.

Материал и методы

В данный обзор литературы были включены 75 статей, опубликованных с 2015 по 2024 г. на русском и английском языках, доступных в научных электронных библиотеках: eLIBRARY (https://www.elibrary.ru/defaultx.asp), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), Springer (https://link.springer.com/), Oxford Medicine Online (https://academic.oup.com/), КиберЛенинка (https://cyberleninka.ru/). Отбор научных трудов проводили с помощью систематического поиска по следующим ключевым словам: «гипертриглицеридемия», «ишемическая болезнь сердца», «острый коронарный синдром», «hypertriglyceridemia», «coronary heart disease», «acute coronary syndrome».

Критерии включения: полная доступность текста источника информации и фокус работы на взаимосвязи между ГТГ и различными формами ИБС.

Анализировали метаанализы, научные статьи, согласительные документы, систематические обзоры.

Результаты и обсуждение

Гипертриглицеридемия и острый коронарный синдром

Распространенность ГТГ среди пациентов с ОКС в современную эпоху довольно низкого целевого уровня ЛПНП до сих пор неизвестна. Так, было проведено перекрестное наблюдательное исследование в стационаре в Нигуарда (Италия, Милан). В него были включены пациенты, находящиеся на кардиореабилитации, перенесшие ОКС с 1 января 2012 г. по 28 марта 2023 г. В исследование вошли 740 больных со средним возрастом 64,3±10,7 года, преимущественно мужчины (~81,7%).

Концентрации ТГ существенно снизились в течение периода полного восстановления функциональной активности исследуемых лиц (131,1±63,8 против 116,9±75,9 мг/дл, p<0,001), аналогично ХС ЛПНП (107,9±38,8 мг/дл против 69,9±25,9 мг/дл, p<0,001). У 50,8% пациентов был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. Доля пациентов с ТГ, превышающим 150 мг/дл, при завершении кардиореабилитации оказалась равна 17,8% (15,6%, если учитывать только больных, достигших целевого уровня ЛНП 55 мг/дл), тогда как для уровня ТГ >200 мг/дл она составила порядка 6,8%. Пациенты с уровнем ТГ >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) имели более высокие исходные показатели индекса массы тела, ХС ЛПНП и мочевой кислоты, но более низкие значения фракции выброса левого желудочка. Наличие ГТГ статистически значимо коррелировало с экстремальным сердечно-сосудистым риском (p=0,025).

Несмотря на высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг) и более низкие целевые уровни ХС ЛПНП, у большей части пациентов, проходящих курс кардиологической реабилитации, все еще наблюдался повышенный уровень ТГ.

Это исследование в очередной раз подчеркнуло потенциальную роль икозапента этила в лечении ГТГ у данных пациентов [14]. Среди пациентов, получающих статинотерапию после перенесенного ОКС, уровень ТГ <150 мг/дл на фоне лечения был связан с более низким риском повторных острых коронарных событий, независимо от уровня холестерина ЛПНП [15]. Кроме того, измерение ТГ натощак обладало предиктивной значимостью при идентификации кратко- и долгосрочного сердечно-сосудистого риска [15].

Данные литературы подтверждают концепцию о том, что достижение как низкого уровня ХС ЛПНП, так и низкого уровня липопротеинов, богатых ТГ, могут быть важными терапевтическими целями у пациентов, перенесших ОКС [16].

Информационные источники также свидетельствуют о том, что более низкие концентрации ТГ связаны со снижением риска развития сердечно-сосудистых событий.

В исследовании «TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 22» (PROVE-IT TIMI 22) пациенты, принимавшие статины после госпитализации в связи с ОКС, имели меньший риск развития последующих сердечно-сосудистых событий, если уровни ТГ во время лечения были <150 мг/дл [17]. На каждые 10% снижения уровня ТГ на фоне лечения наблюдалось снижение частоты возникновения последующих острых коронарных событий на 2,7% (p=0,003) [17].

Кроме того, менделевский рандомизационный анализ, оценивающий участников исследования UK Biobank, проведенного в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии, показал, что варианты липопротеинлипазы, снижающие уровень ТГ, и варианты рецептора ЛПНП, снижающие уровень ХС ЛПНП, были связаны с аналогичным более низким риском ИБС на единицу разницы по аполипопротеину В [18].

Несколько широкомасштабных исследований по изучению сердечно-сосудистых исходов с использованием комбинированных препаратов ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая + докозагексаеновая кислоты) не смогли достичь основных конечных точек.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния высокоочищенных ω-3 жирных кислот на современную терапию после ИМ, адаптированную к клиническим рекомендациям (OMEGA), представляло собой оценку эффективности вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый ИМ через 3–14 дней после рандомизации.

Пациенты получали комбинацию ω-3 жирных кислот (380 мг докозагексаеновой кислоты + 460 мг эйкозапентаеновой кислоты) или плацебо в дополнение к стандартному лечению. По результатам исследования не выявлено статистически достоверных различий между группами по частоте достижения первичной конечной точки – внезапной сердечной смерти [1,5% в обеих группах; отношение шансов (ОШ) – 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–1,60; p=0,84] [17].

Исследование REDUCE-IT (Исследование по снижению сердечно-сосудистых событий с помощью вмешательства икозапентом этилом), в котором оценивали лечение высокими дозами икозапента этила (до 4 г/сут), стабильным этиловым эфиром эйкозапентаеновой кислоты. Наблюдали 8179 пациентов с установленным ССЗ или с сахарным диабетом и другими факторами сердечно-сосудистого риска, у которых уровень ТГ находился в диапазоне от 135 до 499 мг/дл (1,52–5,63 ммоль/л), а концентрация ХС ЛНП варьировала от 40 до 100 мг/дл (1,06–2,59 ммоль/л), получавших стабильное лечение статинами.

В исследовании при средней продолжительности наблюдения 4,9 года было выявлено, что терапия икозапент-этилом была связана со статистически значимым (25%) снижением достижения первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Также наблюдалось существенное уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти (20%), внезапной кардиальной смерти (31%) и остановки сердца (48%) [19]. Таким образом, значительная часть пациентов, получающих фармакологическое лечение ОКС, могла бы получить пользу от применения икозапента этила [20].

В недавно опубликованном исследовании EVAPORATE («Эффект Vascepa на улучшение коронарного атеросклероза у людей с высоким уровнем триглицеридов, принимающих терапию статинами») оценивалось влияние икозапента этила (4 г/сут) у 80 пациентов с повышенным уровнем ТГ, уровнем ХС ЛНП от 40 до 115 мг/дл и по край-

ней мере 20% стенозом венечной артерии при оценке по данным коронароангиографии или компьютерной томографии [21].

После 18 мес лечения икозапентом этилом было выявлено значительное уменьшение объема фиброзных и жировых бляшек низкой плотности, который увеличивался в группе плацебо. Примечательно, что данное влияние на объем бляшек наблюдалось при отсутствии существенной разницы в уровнях ХС ЛПНП или ТГ, который может быть обусловлен нетриглицерид-опосредованным плейотропным эффектом икозапента этила [22, 23].

Предыдущие исследования показали, что терапия эйкозапентаеновой кислотой может подавлять воспаление в сосудистой стенке за счет выработки резольвинов и протектинов, снижать уровни высокочувствительного С-реактивного белка и нормализовать сосудистую дисфункцию [24].

Напротив, исследование STRENGTH, в котором изучалось лечение препаратом Эпанова (ω-3-карбоновые кислоты; 4 г 1 раз в сутки) у 13 000 пациентов с повышенным уровнем ТГ (≥180 мг/дл) и низким уровнем ХС ЛПНП (<100 мг/дл), у которых были диагностированы атеросклеротические заболевания или сахарный диабет в сочетании с различными факторами сердечно-сосудистого риска, было преждевременно прекращено из-за отсутствия достижения ожидаемых результатов [24–28].

Гипертриглицеридемия и стабильная ишемическая болезнь сердца

По данным литературы, ГТГ является наиболее распространенной дислипидемией в Китае, и корреляция между ГТГ и ИБС заслуживает внимания [5].

Seyedmohammad Saadatagah и соавт. в своей работе продемонстрировали, что первичная изолированная ГТГ была связана с возникновением ИБС, что подтверждает причинно-следственную роль ТГ в развитии данной широко распространенной атеросклеротической патологии [1].

По другим научным данным, возникновение приблизительно 3,5 млн случаев атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии в течение 10 лет наблюдения среди лиц с уровнями ТГ ≥150 мг/дл [29] и менделевские рандомизированные исследования предоставили причинно-следственные доказательства роли ТГ-опосредованных путей в патогенезе ИБС, обусловленные липопротеинами, богатыми ТГ, и мелкими плотными ЛПНП [30–32].

Примечателен анализ базы медицинских данных Соединенных Штатов Америки «The Kaiser Permanente», сравнивающий пациентов с ГТГ и сахарным диабетом (n=5542 человек, концентрация ТГ 2,26–5,64 ммоль/л) и группу лиц с нормальными показателями ТГ (n=22 411, ТГ <1,69 ммоль/л).

Так, в когорте с ГТГ наблюдалась статистически значимо более высокая скорректированная частота нефатального ИМ (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,08–1,58; p=0,006), нефатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,01–1,49; p=0,037) и коронарной реваскуляризации (стентирования) (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,02–1,43; p=0,027), но не нестабильной стенокардии (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,87–2,03; p=0,185) [33].

В статье Hun Jee Choe и соавт., среди 2 208 347 женщин первичная конечная точка (факт ССЗ, определяемый как сочетание ИМ и инсульт по ишемическому типу) наблюдалась у 62 255 (2,8%) субъектов. По мере повышения уровня ТГ частота возникновения сердечно-сосудистых событий сопоставимо увеличивалась с женщинами как в пременопаузальном периоде, так и в постменопаузе [отношение рисков (ОР) 1,10; 95% ДИ 1,08–1,12 и 1,08; 95% ДИ 1,07–1,09 соответственно]. Следует обратить внимание, что эта ассоциация сохранялась при дальнейшей стратификации по сахарному диабету или ХС ЛПНП (p<0,05). Более высокие уровни ТГ были статистически значимо связаны с первичной конечной точкой, ИМ и риском инсульта среди женщин с оптимальным уровнем ХС не-ЛПВП (<130 мг/дл) [34].

В недавнем популяционном исследовании была обнаружена положительная корреляция между уровнями циркулирующих ТГ в плазме крови и риском ишемических ССЗ среди корейцев 30–49 лет, которая была более выражена у женщин по сравнению с мужчинами [35, 36]. Также ряд публикаций продемонстрировал более сильную связь уровней ТГ с ишемическими ССЗ, в частности со стабильной ИБС, в определенных подгруппах субъектов, например с более низкими уровнями ХС ЛНП [37–41].

Стоит отметить, что индекс триглицериды-глюкоза (ИТГ), составной маркер концентраций глюкозы и ТГ в плазме натощак, был признан надежным индикатором метаболических нарушений [42, 43]. Другим недавно идентифицированным маркером, отражающим баланс между атерогенными и антиатерогенными факторами, является индекс атерогенности плазмы (ИАП), который представляет собой логарифмически преобразованное отношение ТГ плазмы крови к ХС ЛПВП [43]. Многочисленные исследования подтвердили, что повышенные показатели ИТГ и ИАП являются независимыми факторами риска атеросклероз-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, в частности ХКС [43, 44].

A. Erdoğan и соавт. в своей работе показали, что ИАП и ИТГ действительно могут быть связаны с развитием основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ХКС. Эти неинвазивные и легко рассчитываемые клинические маркеры способны оптимизировать прогнозирование неблагоприятных исходов ССЗ в клинической практике [45].

Примечательно, что ИАП продемонстрировал значительную связь с размером частиц ЛПВП, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности, тем самым определяя его прогностическую способность в отношении риска развития ССЗ [46].

Y. Zheng и соавт. в своей научной работе доказали эффективность ИАП в прогнозировании клинических исходов среди пациентов с ИБС, не страдающих сахарным диабетом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство в течение 2-летнего периода наблюдения [47]. Однако, несмотря на обширные исследования связи между ИАП и ССЗ, нет данных, прецизионно изучающих связь между ИАП и пациентами с ХКС. Понимание потенциальной роли ИАП в патогенезе и прогрессировании ХКС в перспективе может дать ценную информацию, касающуюся основных патогенетических процессов, и поможет определить новые терапевтические цели [48, 49].

Заключение

Таким образом, в настоящее время, согласно актуальным научным информационным источникам, многокомпонентная связь между ГТГ и ИБС не вызывает сомнений в случае как ОКС, так и при ХКС.

ИТГ и ИАП представляют клинический интерес при оценке прогноза возникновения основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГТГ и ИБС. Анализ препаратов, снижающих концентрацию ТГ в крови, дал противоречивые результаты, т.е. убедительные доказательства того факта, что нормализация показателя ТГ имеющимися на данный момент терапевтическими стратегиями способна уменьшить сердечно-сосудистую смертность и частоту развития острых коронарных событий при ИБС отсутствуют.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шомин Александр Владимирович (Aleksander V. Shomin) – аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: survivorstar9@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8620-5370

Сережина Елена Константиновна (Elena K. Serezhina)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-кардиолог ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4239-9550

Обрезан Андрей Григорьевич (Andrey G. Obrezan) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, главный врач ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: obrezan1@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6115-7923

ЛИТЕРАТУРА

1. Saadatagah S., Pasha A.K., Alhalabi L., Sandhyavenu H., Farwati M., Smith C.Y. et al. Coronary heart disease risk associated with primary isolated hypertriglyceridemia; a population-based study // J. Am. Heart Assoc. 2021. Vol. 10. Article ID e019343. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019343

2. Toth P.P., Granowitz C., Hull M., Liassou D., Anderson A., Philip S. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: a real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7. Article ID e008740. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008740

3. Klempfner R., Erez A., Sagit B.-Z., Goldenberg I., Fisman E., Kopel E. et al. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease: twenty-two-year follow-up of the bezafibrate infarction prevention study and registry // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2016. Vol. 9. P. 100–108. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104

4. Toth P.P., Fazio S., Wong N.D. et al. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: a review of real-world evidence // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, N 3. P. 279–289. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13921

5. Yanyue Ji, Chunlin Bai. Research progress of hypertriglyceridemia and coronary heart disease // Heart Mind. 2018. Vol. 2, N 2. P. 40. DOI: https://doi.org/10.4103/hm.hm_2_19

6. Packard C.J., Boren J., Taskinen M.-R. Causes and consequences of hypertriglyceridemia // Front. Endocrinol. 2020. Vol. 11. P. 252. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00252

7. Borün J., Packard C.J., Taskinen M.R. The roles of ApoC–III on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in humans // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol. 28, N 11. P. 474. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00474

8. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol. 14. P. 401–411. DOI: https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.31

9. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology // Circ. Res. 2016. Vol. 118, N 4. P. 547–563. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249

10. Mortensen M.B., Afzal S., Nordestgaard B.G., Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, N 36. P. 2446–2453. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv251

11. Панов А.В., Козулин В.Ю., Кудаев Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: фокус на бляшку и гипертриглицеридемию // Атеросклероз и дислипидемии. 2023. № 4. С. 18–26.

12. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., Granowitz C.B., Fazio S. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103, N 8. P. 3019–3027. DOI: https://doi.org/10. 1210/jc.2018–00470

13. Ganda O.P., Bhatt D.L., Mason R.P., Miller M., Boden W.E. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72, N 3. P. 330–343. DOI: https://doi.org/10. 1016/j.jacc.2018.04.061

14. Maloberti A., La Rosa A., Toscani G., Caccia A., Gualini E., Pezzoli S. et al. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence and their association with extreme cardiovascular risk and left ventricular function hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence // Eur. Heart J. Suppl. 2024. Vol. 26, suppl. 2. P. ii29. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suae036.065

15. Schwartz G.G., Abt M., Bao W. et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. P. 2267–2275.

16. Han S.H., Nicholls S.J., Sakuma I., Zhao D., Koh K.K. Hypertriglyceridemia and cardiovascular diseases: revisited // Korean Circ. J. 2016. Vol. 46, N 2. P. 135–144. DOI: https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.2.135

17. Toth P.P., Shah P.K., Lepor N.E. Targeting hypertriglyceridemia to mitigate cardiovascular risk: a review // Am.J. Prev. Cardiol. 2020. Vol. 3. Article ID 100086. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100086

18. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Ray K.K. et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL–C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease // JAMA. 2019. Vol. 321. P. 364–373.

19. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. P. 11–22.

20. Ferrières J., Bataille V., Puymirat E., Schiele F., Simon T., Danchin N. Applicability of the REDUCE-IT trial to the FAST-MI registry: are the results of randomized trials relevant in routine clinical practice? // Clin. Cardiol. 2020. Vol. 43, N 11. P. 1260–1265.

21. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V.T., May H.T., Roy S., Nelson J.R. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200–499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study // Clin. Cardiol. 2018. Vol. 41. P. 13–19.

22. Borow K.M., Nelson J.R., Mason R.P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis // Atherosclerosis. 2015. Vol. 242. P. 357–366.

23. Nelson J.R., True W.S., Le V., Mason R.P. Can pleiotropic effects of eicosapentaenoic acid (EPA) impact residual cardiovascular risk? // Postgrad. Med. 2017. Vol. 129. P. 822–827.

** Автор для корреспонденции.*

24. Claessen B.E., Guedeney P., Gibson C.M., Angiolillo D.J., Cao D., Lepor N. et al. Lipid management in patients presenting with acute coronary syndromes: a review // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9. Article ID e018897. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018897

25. Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques // Vascul. Pharmacol. 2017. Vol. 91. P. 1–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.02.004

26. Watanabe T., Ando K., Daidoji H., Otaki Y., Sugawara S., Matsui M. et al.; CHERRY Study Investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins // J. Cardiol. 2017. Vol. 70, N 6. P. 537–544. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.07.007

27. Budoff M.J., Bhatt D.L., Kinninger A., Lakshmanan S., Muhlestein J.B., Le V.T. et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 40. P. 3925–3932. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652

28. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Back M. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3237. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

29. Fan W., Philip S., Granowitz C., Toth P.P., Wong N.D. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey // J. Clin. Lipidol. 2018. Vol. 13. P. 100–108.

30. Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M., Drenos F., Lanktree M.B., Nelson C.P. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. P. 539–550.

31. Allara E., Morani G., Carter P., Gkatzionis A., Zuber V., Foley C.N. et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes // Circ. Genom. Precis. Med. 2019. Vol. 12. Article ID e002711.

32. Mszar R., Bart S., Sakers A., Soffer D., Karalis D.G. Current and emerging therapies for atherosclerotic cardiovascular disease risk reduction in hypertriglyceridemia // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, N 4. P. 1382. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm12041382

33. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., Granowitz C.B., Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high vs. normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21, N 2. P. 366–371.

34. Choe H.J., Park S., Han K.D., Moon M.K., Koo B.K. Contribution of hypertriglyceridemia to ischemic cardiovascular disease in Korean women: a nationwide population-based study // J. Clin. Lipidol. 2022. Vol. 16, N. 1. P. 83–93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.008

35. Koo B.K., Park S., Han K.D., Moon M.K. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for cardiovascular diseases in Korean adults aged 30–49 years: a nationwide population-based study // J. Lipid Atheroscler. 2021. Vol. 10, N 1. P. 88–98.

36. Choi E.K. Cardiovascular research using the Korean National Health Information Database // Korean Circ. J. 2020. Vol. 50. P. 754–772.

37. Newman C.B., Blaha M.J., Boord J.B., Cariou B., Chait A., Fein H.G. et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105, N 12. P. dgaa674.

38. Chait A., Ginsberg H.N., Vaisar T., Heinecke J.W., Goldberg I.J., Bornfeldt K.E. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease // Diabetes. 2020. Vol. 69. P. 508–516.

39. Gill P.K., Dron J.S., Berberich A.J., Wang J., McIntyre A.D., Cao H. et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia // J. Clin. Lipidol. 2021. Vol. 15. P. 79–87.

40. Arca M., Veronesi C., D'Erasmo L., Borghi C., Colivicchi F., De Ferrari G.M. et al.; Local Health Units Group. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: the TG-REAL retrospective cohort analysis // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9. Article ID e015801.

41. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Clinical Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73. P. e285–e350. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003

42. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T., Navar A.M., Pencina M., Catapano A. et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease // JAMA Cardiol. 2019. Vol. 4. P. 1287–1295. DOI: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780

43. Yueqiao S., Wenjun F., Chao H., Jingyi L., Lixian S. Atherogenic index of plasma, triglyceride-glucose index and monocyte-to-lymphocyte ratio for predicting subclinical coronary artery disease // Am.J. Med. Sci. 2021. Vol. 362. P. 285–290.

44. Mao Q., Zhou D., Li Y., Wang Y., Xu S.C., Zhao X.H. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // Dis. Markers 2019. Vol. 2019. Article ID e6891537.

45. Erdoğan A., İnan D., Genç Ö., Yıldız U., Demirtola A.İ., Çetin İ. et al. The triglyceride–glucose index might be a better indicator for predicting poor cardiovascular outcomes in chronic coronary syndrome // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, N 19. P. 6201. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm12196201

46. Krittanawong C., Khawaja M., Virk H.U.H. et al. Strategies for chronic coronary disease: a brief guide for clinicians // NPJ Cardiovasc. Health. 2024. Vol. 1. P. 6. DOI: https://doi.org/10.1038/s44325–024–00006-w

47. Zheng Y., Li C., Yang J., Seery S., Qi Y., Wang W. et al. Atherogenic index of plasma for non-diabetic, coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention: a prospective study of the long-term outcomes in China // Cardiovasc. Diabetol. 2022. Vol. 21, N 1. P. 29.

48. Alifu J., Xiang L., Zhang W., Qi P., Chen H., Liu L. et al. Association between the atherogenic index of plasma and adverse long-term prognosis in patients diagnosed with chronic coronary syndrome // Cardiovasc. Diabetol, 2023. Vol. 22, N 1. P. 255. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933–023–01989-z

49. Suleymanoglu M., Rencuzogullari I., Karabag Y., Cagdas M., Yesin M., Gumusdag A. et al. The relationship between atherogenic index of plasma and no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2020. Vol. 36, N 5. P. 789–796.

REFERENCES

1. Saadatagah S., Pasha A.K., Alhalabi L., Sandhyavenu H., Farwati M., Smith C.Y., et al. Coronary heart disease risk associated with primary isolated hypertriglyceridemia; a population-based study. J Am Heart Assoc. 2021; 10: e019343. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019343

2. Toth P.P., Granowitz C., Hull M., Liassou D., Anderson A., Philip S. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: a real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. J Am Heart Assoc. 2018; 7: e008740. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008740

3. Klempfner R., Erez A., Sagit B.-Z., Goldenberg I., Fisman E., Kopel E., et al. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease: twenty-two-year follow-up of the bezafibrate infarction prevention study and registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9: 100–8. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104

4. Toth P.P., Fazio S., Wong N.D., et al. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: a review of real-world evidence. Diabetes Obes Metab. 2020; 22 (3): 279–89. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13921

5. Yanyue Ji, Chunlin Bai. Research progress of hypertriglyceridemia and coronary heart disease. Heart Mind. 2018; 2 (2): 40. DOI: https://doi.org/10.4103/hm.hm_2_19

6. Packard C.J., Boren J., Taskinen M.-R. Causes and consequences of hypertriglyceridemia. Front Endocrinol. 2020; 11: 252. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00252

7. Borün J., Packard C.J., Taskinen M.R. The roles of ApoC–III on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in humans. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 28 (11): 474. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00474

8. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2017; 14: 401–11. DOI: https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.31

9. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016; 118 (4): 547–63. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249

10. Mortensen M.B., Afzal S., Nordestgaard B.G., Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J. 2015; 36 (36): 2446–53. DOI: https://doi.org/10. 1093/eurheartj/ehv251

11. Panov A.V., Kozulin V. Yu., Kudaev Yu.A. Stable coronary heart disease: focus on plaque and hypertriglyceridemia. Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]. 2023; (4): 18–26. (in Russian)

12. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., Granowitz C.B., Fazio S. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103 (8): 3019–27. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2018–00470

13. Ganda O.P., Bhatt D.L., Mason R.P., Miller M., Boden W.E. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. J Am Coll Cardiol. 2018; 72 (3): 330–43. DOI: https://doi.org/10. 1016/j.jacc.2018.04.061

14. Maloberti A., La Rosa A., Toscani G., Caccia A., Gualini E., Pezzoli S., et al. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence and their association with extreme cardiovascular risk and left ventricular function hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence. Eur Heart J Suppl. 2024; 26 (suppl 2): ii29. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suae036.065

15. Schwartz G.G., Abt M., Bao W., et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 2267–75.

16. Han S.H., Nicholls S.J., Sakuma I., Zhao D., Koh K.K. Hypertriglyceridemia and cardiovascular diseases: revisited. Korean Circ J. 2016; 46 (2): 135–44. DOI: https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.2.135

17. Toth P.P., Shah P.K., Lepor N.E. Targeting hypertriglyceridemia to mitigate cardiovascular risk: a review. Am J Prev Cardiol. 2020; 3: 100086. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100086

18. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Ray K.K., et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL–C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. JAMA. 2019; 321: 364–73.

19. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380: 11–22.

20. Ferrières J., Bataille V., Puymirat E., Schiele F., Simon T., Danchin N. Applicability of the REDUCE-IT trial to the FAST-MI registry: are the results of randomized trials relevant in routine clinical practice? Clin Cardiol. 2020; 43 (11): 1260–5.

21. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V.T., May H.T., Roy S., Nelson J.R. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides (200–499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. Clin Cardiol. 2018; 41: 13–9.

22. Borow K.M., Nelson J.R., Mason R.P. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015; 242: 357–66.

23. Nelson J.R., True W.S., Le V., Mason R.P. Can pleiotropic effects of eicosapentaenoic acid (EPA) impact residual cardiovascular risk? Postgrad Med. 2017; 129: 822–7.

24. Claessen B.E., Guedeney P., Gibson C.M., Angiolillo D.J., Cao D., Lepor N., et al. Lipid management in patients presenting with acute coronary syndromes: a review. J Am Heart Assoc. 2020; 9: e018897. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018897

25. Nelson J.R., Wani O., May H.T., Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. Vascul Pharmacol. 2017; 91: 1–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.02.004

26. Watanabe T., Ando K., Daidoji H., Otaki Y., Sugawara S., Matsui M., et al.; CHERRY Study Investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. J Cardiol. 2017; 70 (6): 537–44. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.07.007

27. Budoff M.J., Bhatt D.L., Kinninger A., Lakshmanan S., Muhlestein J.B., Le V.T., et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020; 41 (40): 3925–32. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa652

28. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Back M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42 (34): 3227–37. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

29. Fan W., Philip S., Granowitz C., Toth P.P., Wong N.D. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Lipidol. 2018; 13: 100–108.

30. Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M., Drenos F., Lanktree M.B., Nelson C.P., et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J. 2015; 36: 539–50.

31. Allara E., Morani G., Carter P., Gkatzionis A., Zuber V., Foley C.N., et al. Genetic determinants of lipids and cardiovascular disease outcomes. Circ Genom Precis Med. 2019; 12: e002711.

32. Mszar R., Bart S., Sakers A., Soffer D., Karalis D.G. Current and emerging therapies for atherosclerotic cardiovascular disease risk reduction in hypertriglyceridemia. J Clin Med. 2023; 12 (4): 1382. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm12041382

33. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K., Granowitz C.B., Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high vs. normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2019; 21 (2): 366–71.

34. Choe H.J., Park S., Han K.D., Moon M.K., Koo B.K. Contribution of hypertriglyceridemia to ischemic cardiovascular disease in Korean women: a nationwide population-based study. J Clin Lipidol. 2022; 16 (1): 83–93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.008

35. Koo B.K., Park S., Han K.D., Moon M.K. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for cardiovascular diseases in Korean adults aged 30–49 years: a nationwide population-based study. J Lipid Atheroscler. 2021; 10 (1): 88–98.

36. Choi E.K. Cardiovascular research using the Korean National Health Information Database. Korean Circ J. 2020; 50: 754–72.

37. Newman C.B., Blaha M.J., Boord J.B., Cariou B., Chait A., Fein H.G., et al. Lipid management in patients with endocrine disorders: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (12): dgaa674.

38. Chait A., Ginsberg H.N., Vaisar T., Heinecke J.W., Goldberg I.J., Bornfeldt K.E. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes. 2020; 69: 508–16.

39. Gill P.K., Dron J.S., Berberich A.J., Wang J., McIntyre A.D., Cao H., et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2021; 15: 79–87.

40. Arca M., Veronesi C., D'Erasmo L., Borghi C., Colivicchi F., De Ferrari G.M., et al.; Local Health Units Group. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: the TG-REAL retrospective cohort analysis. J Am Heart Assoc. 2020; 9: e015801.

41. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: e285–350. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003

42. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T., Navar A.M., Pencina M., Catapano A., et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2019; 4: 1287–95. DOI: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780

43. Yueqiao S., Wenjun F., Chao H., Jingyi L., Lixian S. Atherogenic index of plasma, triglyceride-glucose index and monocyte-to-lymphocyte ratio for predicting subclinical coronary artery disease. Am J Med Sci. 2021; 362: 285–90.

44. Mao Q., Zhou D., Li Y., Wang Y., Xu S.C., Zhao X.H. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Dis Markers 2019; 2019: e6891537.

45. Erdoğan A., İnan D., Genç Ö., Yıldız U., Demirtola A.İ., Çetin İ., et al. The triglyceride–glucose index might be a better indicator for predicting poor cardiovascular outcomes in chronic coronary syndrome. J Clin Med. 2023; 12 (19): 6201. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm12196201

46. Krittanawong C., Khawaja M., Virk H.U.H., et al. Strategies for chronic coronary disease: a brief guide for clinicians. NPJ Cardiovasc Health. 2024; 1: 6. DOI: https://doi.org/10.1038/s44325–024–00006-w

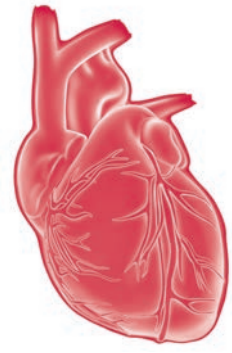
47. Zheng Y., Li C., Yang J., Seery S., Qi Y., Wang W., et al. Atherogenic index of plasma for non-diabetic, coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention: a prospective study of the long-term outcomes in China. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21 (1): 29.

48. Alifu J., Xiang L., Zhang W., Qi P., Chen H., Liu L., et al. Association between the atherogenic index of plasma and adverse long-term prognosis in patients diagnosed with chronic coronary syndrome. Cardiovasc Diabetol, 2023; 22 (1): 255. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933–023–01989-z

49. Suleymanoglu M., Rencuzogullari I., Karabag Y., Cagdas M., Yesin M., Gumusdag A., et al. The relationship between atherogenic index of plasma and no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. Int J Cardiovasc Imaging. 2020; 36 (5): 789–96.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Метаболическое и фиброзное ремоделирование как основа возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии



Обрезан А.Г.[1, 2], **Сережина Е.К.**[1, 2], **Обрезан А.А.**[3], **Филиппов А.Е.**[1, 2], **Туктаров А.М.**[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр», 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, 195067, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

Многочисленные научные и практические данные указывают на роль системной инсулинорезистентности (гиперинсулинемии) в патогенезе ассоциированных с возрастом сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, включая сердечную недостаточность, атеросклеротические заболевания, ожирение и сахарный диабет. «Метаболическое ремоделирование» – одно из ключевых словосочетаний при анализе процессов клеточного и организменного старения.

Результаты исследований бурой жировой ткани продемонстрировали, что поддержание гомеостаза этого органа принципиально важно для подавления процессов инициации и прогрессирования метаболических основ сердечно-сосудистой патологии. В параллели с этими метаболическими процессами протекают процессы фиброзирования тканей, фиксирующие негативные метаболические изменения в структурном и функциональном плане. Инсулин-опосредованные нарушения обмена веществ, митохондриальная исчерпанность, фиброзные процессы протекают преимущественно синхронно. Механизмы, способствующие синхронизации старения (sync-aging), загадочны и интересны.

«Сенометаболик» или «сенопротеин» определяют как циркулирующие вещества, вызывающие синхронизацию старения,– их описание требует установления новых концепций: связанных с возрастом фиброзирующих заболеваний (A-FiD) и связанных с сенометаболиками заболеваний (SRD).

Исследователи разных стран активно проводят всесторонние и высококачественные исследования, направленные на поиск возраст-ассоциированных циркулирующих веществ. Сенолитические подходы открывают новые пути к изучению старения. Сенолизис, опосредованный генетическим/фармакологическим/вакцинационным воздействием, вызывает не просто торможение, но и обратное развитие старения и патологических состояний при ассоциированных с возрастом заболеваниях. Подавление просенесцентных веществ (сенокул) и сенолизис, специфическое устранение стареющих клеток, обещают быть средствами терапии сердечно-сосудистых заболеваний нового поколения.

Ключевые слова: метаболическое ремоделирование; возраст-ассоциированная патология; фиброз; сенолитики; сенометаболики

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Обрезан А.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.А., Филиппов А.Е., Туктаров А.М. Метаболическое и фиброзное ремоделирование как основа возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 33–39. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-33-39
Статья поступила в редакцию 03.02.2024. **Принята в печать** 10.07.2024.

Metabolic and fibrous remodeling as the basis of age-associated cardiovascular pathology

Obrezan A.G.[1, 2], *Serezhina E.K.*[1, 2], *Obrezan A.A.*[3], *Filippov A.E.*[1, 2], *Tuktarov A.M.*[1, 2]

[1] St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Limited liability company "My Medical Center", 191186, St. Petersburg, Russian Federation
[3] G.A. Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation, 195067, St. Petersburg, Russian Federation

Keywords:
metabolic remodeling; age-associated pathology; fibrosis; senolytics; senometabolics

Abstract

Numerous scientific and practical data indicate the role of systemic insulin resistance (hyperinsulinemia) in pathogenesis of age-associated cardiovascular and metabolic disorders, including heart failure, atherosclerotic diseases, obesity and diabetes mellitus. "Metabolic remodeling" is one of the key phrases when analyzing the processes of cellular aging and the body as a whole.

The results of studies of brown adipose tissue have demonstrated that maintaining the homeostasis of this organ is fundamentally important for suppressing the processes of initiation and progression of metabolic basis of cardiovascular pathology. In parallel with these metabolic processes, processes of tissue fibrosis occur, which record negative metabolic changes in structural and functional terms. Insulin-mediated metabolic disorders, mitochondrial exhaustion, and fibrotic processes occur predominantly synchronously. The mechanisms that promote synchronization of aging (sync-aging) are mysterious and interesting.

"Cenometabolic" or "senoprotein" are defined as circulating substances that cause synchronization of aging – their description requires the establishment of new concepts: age-related fibrosing diseases (A-FiD) and senometabolic-related diseases (SRD).

Researchers around the world are actively conducting comprehensive and high-quality studies aimed at identifying age-associated circulating substances. Senolytic approaches open up new ways to study aging. Senolysis, mediated by genetic/pharmacological/vaccination effects, causes not just inhibition, but also the reverse development of aging and pathological conditions in age-associated diseases. Suppression of prosenescent substances (senocule) and senolysis, the specific elimination of senescent cells, promise to be a next-generation therapy for cardiovascular diseases.

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Obrezan A.G., Serezhina E.K., Obrezan A.A., Filippov A.E., Tuktarov A.M. Metabolic and fibrous remodeling as the basis of age-associated cardiovascular pathology. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (2): 33–9. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-33-39 (in Russian)
Received 03.02.2024. **Accepted for publication** 10.07.2024.

В течение долгого времени возраст рассматривается как значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а в последние годы он представляет собой основной фактор негативного прогноза. Действительно, ССЗ длительное время остаются ведущей причиной смерти.

Старение – это физиологический процесс, ассоциированный с усилением активности целого ряда неблагоприятных механизмов. C. Lopez-Otin и соавт. недавно обобщили 12 характерных признаков старения: геномная нестабильность, износ теломер, эпигенетические изменения, утрата протеостаза, нарушение макроаутофагии, нарушение регуляции усвоения питательных веществ, дисфункция митохондрий, клеточное старение, истощение стволовых клеток, изменение межклеточной коммуникации, хроническое воспаление и дисбиоз [1].

Биологический процесс старения сложен, он не позволяет применять простой подход к его полному пониманию. Группа зарубежных исследователей продемонстрировала центральную патогенетическую роль клеточного старения в ассоциированных сердечно-сосудистых и метаболических расстройствах [2–12]. Эукариотические клетки обладают недостаточной способностью к пролиферации, в итоге их деление прекращается. Когда клетки подвергаются токсическому стрессу, включающему воздействие активных форм кислорода (АФК), они также прекращают пролиферировать. Эти процессы описывают как репликативное и преждевременное старение соответственно [1].

Стареющие клетки становятся антиапоптотическими, демонстрируют изменения в профиле генетической экспрессии и приобретают провоспалительный фенотип, известный как секреторный фенотип, связанный со старением (SASP) [1, 11, 13].

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что старение контагиозно, поскольку оно вызывает появление стареющего фенотипа у молодых клеток вследствие «эффекта свидетеля» [14]. «Необратимое прекращение пролиферации» – это классическое определение клеточного старения, и оно считается общепринятым противоопухолевым механизмом, способствующим подавлению неконтролируемой пролиферации клеток, являющейся причиной онкогенеза.

На генетических/фармакологических/вакцинационных моделях продемонстрировано, что сенолизис (т.е. специфическое удаление стареющих клеток) вызывает обратное развитие старения [2, 15–17]. Вещества, которые опосредуют сенолизис, называются сенолитиками, в их числе дазатиниб и кверцетин (D+Q), которые активно изучаются для профилактики/противодействия механизмам старения [12, 18–20]. В исследованиях на грызунах продемонстрировано, что D+Q вызывают обратное развитие старения, а сейчас эти вещества изучаются и в клинических исследованиях на человеке [21].

Одним из загадочных компонентов старения является синхронизация этого биологического процесса. Некоторые ткани обладают выраженными пролиферативными свойствами, тогда как другие преимущественно окончательно дифференцированы. Однако параллельно со старением они проявляют деградацию функций. Известно, что в процессе хронологического старения или при сердечной недостаточности концентрации некоторых гормонов, белков, витаминов и микроРНК в кровотоке повышаются или снижаются, опосредуя про- или антивозрастные эффекты [22, 23]. Молекулы, в том числе метаболиты, могут способствовать синхронизации старения, поэтому изучение просенесцентных белков (сенопротеинов) или метаболитов (сенометаболиков) является важным подходом к изучению старения.

Остановка клеточного цикла, связанная с клеточным старением, в основном опосредуется путями белка – супрессора опухолей p53/p21 и p16/Rb (Rb), происходящими при усилении регуляции p16 и p21 или повышенной активности p53 [24].

Сигнальный путь p53 координирует репарацию ДНК, апоптоз и старение для сохранения геномной стабильности и предотвращения онкогенеза [11]. Известно, что некоторые типы злокачественных новообразований содержат мутацию потери функции p53, поэтому этот белок описан как «защитник генома».

Известно, что, помимо защитной функции, p53 играет двунаправленную роль [11]. Износ теломер, широкое разнообразие стрессорных сигналов, включая повреждение ДНК, окислительный стресс и активацию онкогенов усиливают сигнальный путь p53 и опосредуют клеточное старение [11]. В стареющих клетках наблюдается необратимое прекращение пролиферации и появление фенотипа SASP [1, 11], который способствует функциональному и структурному ремоделированию органов, определяя склонность организма к развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Сенолизис как стратегия обратимого подавления фенотипа старения клеток повышает риск онкогенеза, поэтому требуется изучение более безопасных подходов к подавлению накопления стареющих клеток.

Недавно при помощи генетического, а также фармакологического подхода было продемонстрировано, что специфическое удаление стареющих клеток вызывает обратное развитие фенотипа старения у мышей [15–17]. В генетических моделях, разработанных для удаления p16-положительных клеток, показано обратное развитие фенотипа старения и уменьшение выраженности атеросклероза [15].

В настоящее время сенолитики D+Q и ABT263 очень широко изучаются в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [17], в частности комбинация D+Q изучается у пациентов с хронической болезнью почек [21] или фиброзом легких [25]. Предварительные результаты продемонстрировали уменьшение количества маркеров старения в подкожной жировой ткани [21, 26], а лечение ингибиторами анти-Bcl-2, такими как ABT199, устраняет стареющие β-клетки поджелудочной железы, что приводит к профилактике сахарного диабета [27].

Многие обнаруженные к настоящему времени сенолитиков и классифицированы как противоопухолевые препараты [12], поэтому имеются потенциальные проблемы с их безопасностью. Поиск менее токсичных сенолитиков продолжает оставаться интересной сферой исследований. Недавно обнаружено, что с возрастом в клеточной мембране повышается уровень белка b-гликопротеина неметастатической меланомы (Gpnmb) [2, 28], а вакцинация, разработанная для элиминации Gpnmb-положительных клеток, уменьшает количество p19-положительных клеток, вызывает обратное развитие атеросклероза и повышает системную переносимость глюкозы [2].

Бурая жировая ткань (БЖТ) – еще одна актуальная мишень в исследованиях старения. Функция БЖТ состоит в хранении липидов и выработке адипокинов, тогда как первоначально она была описана как орган, вовлеченный в термогенез [29]. Раньше считалось, что ее много только у новорожденных детей и мелких грызунов, но в 2009 г. данные позитронно-эмиссионная томографии – компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) продемонстрировали, что организм взрослого человека также содержит активную БЖТ [30].

Интересно отметить, что определяемые количества БЖТ уменьшаются при ожирении и старении [30]. Результаты исследований продемонстрировали, что, помимо термогенной функции, БЖТ регулирует системный метаболизм ввиду наличия окислительных способностей [31–36].

БЖТ – это богато васкуляризованный орган с обилием митохондрий. Она обладает выраженными способностями к поглощению глюкозы и жирных кислот, а также к разложению этих субстратов для выделения тепла. Высококалорийная диета снижает уровень фактора роста эндотелия сосудов-А (VEGF-A) и вызывает уменьшение количества капилляров в БЖТ [32].

В свою очередь гипоксические состояния в БЖТ повышают концентрацию индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1α) в этом органе. Сообщалось, что HIF-1α не стимулирует ангиогенез в БЖТ [37], не повышает концентрацию VEGF-A и не способствует ангиогенному ответу в БЖТ [32]. Вместо этого он усиливает непрерывную активацию митофагии и уменьшает количество митохондрий в бурых адипоцитах, что приводит к формированию «белеющего фенотипа» БЖТ, характеризуемого ослаблением функции, и вызывает снижение толерантности к глюкозе [32].

Метаболический стресс нарушает функцию БЖТ, но его исходные механизмы не ясны. Алиментарное ожирение приводит к заметному повышению содержания в БЖТ тканевого фактора (TF), фактора свертываемости VII и FXa [33]. Известно, что комплекс TF–FVIIa (активированная форма FVII) – FXa активирует рецептор 1, активируемый протеинкиназой (PAR 1).

В условиях моделирования алиментарного ожирения у мышей отмечено значимое повышение экспрессии PAR 1 в БЖТ в условиях метаболического стресса. На основании этих данных группа исследователей сделала вывод о том, что сигнальный путь Fxa–PAR 1 способствует нарушению функции БЖТ и системному метаболическому расстройству [33].

Масс-спектрометрический анализ продемонстрировал значимое повышение уровней гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в БЖТ мышей с алиментарным ожирением, и во фракции клеточной мембраны БЖТ этих мышей экспрессия рецептора 1 ГАМК-В (ГАМК-BR 1) была значимо повышена [32]. Сигнальный путь, опосредуемый ГАМК-ГАМК BR 1, способствует развитию системной метаболической дисфункции путем подавления функции БЖТ при ожирении [32].

Как уже отмечалось, БЖТ – это обильно васкуляризированный орган, поэтому усиление ангиогенеза является одним из подходов, а поддержание васкуляризации – другим. Высококалорийная диета вызывает апоптоз эндотелиальных клеток в БЖТ, а полифенол подавляет его зависимым от SIRT-1 путем, способствуя поддержанию капиллярной сети и термогенного ответа БЖТ [34]. Низкая температура тела является предиктором плохого прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью, но лежащие в основе этого механизмы и его патологические последствия до сих неизвестны. Исследования на мышах выявили развитие дисфункции БЖТ в модели сужения грудной аорты с сердечной недостаточностью, и это стало причиной патологических изменений в пораженном сердце [38].

Анализы метаболизма продемонстрировали, что нарушение функции БЖТ приводит к повышению концентрации триметиламин N-оксида (TMAO), а введение TMAO подавляет функцию сердца во время перегрузки давлением левого желудочка (ЛЖ) [38]. С точки зрения механизма действия TMAO вызывает индукцию митохондриального повреждения путем ингибирования цитохром С оксидазы 1 (COX1), главного компонента митохондриального комплекса IV [38]. Эти исследования демонстрируют, что поддержание гомеостаза БЖТ принципиально важно для подавления прогрессирования патогенеза ССЗ и нарушений обмена веществ.

Осмысление старения через концепцию синхронизации старения

Изучение клеточного старения и метаболически активных органов, включая БЖТ, привело к пониманию того, что синхронизация старения (sync-aging) – интересный и загадочный феномен. В разных органах способность к пролиферации и уровень дифференцировки отличаются, но во всех наблюдается снижение функции параллельно со старением. Механизмы, способствующие синхронизации старения, еще предстоит определить, но сообщалось, что концентрации некоторых гормонов, белков, витаминов и микроРНК в кровотоке повышаются или снижаются, опосредуя про- или антивозрастные эффекты [22].

Некоторые вещества (например, белки) могут играть определенную роль в процессе синхронизации старения, поэтому можно предположить, что циркулирующие метаболиты выполняют роль сенометаболиков, обеспечивая синхронизацию и прогрессирование старения. Мы также определяем связанные с сенометаболиками заболевания (SRD), или сенопатии [39], как возраст-ассоциированные заболевания, которые развиваются вследствие нарушения функции митохондрий. К SRD относятся сердечная недостаточность, саркопения, болезни Альцгеймера и Паркинсона, их можно рассматривать как единый синдром, характеризующийся сходным патогенезом, опосредованным сенометаболиками.

Концентрируясь на сенопротеинах, можно предположить, что сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) и метаболически ассоциированная болезнь печени (МАБП, ранее – неалкогольный стеатогепатит) объединены патогенезом и могут рассматриваться в рамках общего синдрома возраст-ассоциированных фиброзирующих заболеваний (A-FiD).

Популяция страдающих вышеуказанными состояниями пациентов в мире считается большой: СНсФВ – 1,1–5,5%; МАБП – 3–5%; ХБП – 10–12%. Средства лечения A-FiD чрезвычайно ограничены, поскольку коррекция ведущих патогенетических механизмов фиброза в разных органах и тканях может иметь специфические черты.

Таким образом, возраст-ассоциированное метаболическое ремоделирование и системные фибротические изменения могут составлять основу прогрессии сердечно-сосудистой патологии. Во всем мире старение популяции становится важным фактором, способствующим усилению бремени ССЗ. Так, подсчитано, что в 2021 г. в мире было 620 млн пациентов с ССЗ и зарегистрировано более 20 млн летальных исходов сердечно-сосудистой патологии [40].

Согласно статистическим данным Американской кардиологической ассоциации, общая распространенность ССЗ (включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, артериальную гипертензию) среди взрослых людей составляет около 48%, но она достигает значения около 78% в популяции от 60 до 79 лет и возрастает приблизительно до 90% среди лиц 80 лет и старше [41]. Кроме того, традиционные факторы риска, такие как гиперлипидемия и сахарный диабет, с возрастом приобретают бóльшую распространенность и вероятно оказывают большее значение/влияние на ткани/органы-мишени.

Старение оказывает значимое влияние и на нормальную физиологию сердечно-сосудистой системы, в том числе в виде развития гипертрофии миокарда, повышенной артериальной жесткости и нарушения функции эндотелия [42]. Многие физиологические изменения в процессе старения способствуют нарушению функции сердечно-сосудистой системы, и среди них возраст-ассоциированное метаболическое ремоделирование и системное хроническое воспаление играет значимую роль [43].

Старение характеризуется системным хроническим воспалением, которое можно описать как синдром «воспаление-старение». Он проявляется тем, что, в отсутствие острой инфекции, стареющие клетки секретируют воспалительные факторы, а это также вызывает индукцию старения здоровых клеток под действием паракринных эффектов [44]. Нагрузка стареющими клетками повышается по причине ослабления их клиренса, формируя порочный круг воспаления и старения,

вызывая нарушение функции сердца и сосудов [45]. Патологическая активация хронического воспаления в процессе старения задействует сложные механизмы. В этот процесс могут быть вовлечены низкие концентрации токсинов, образуемых разбалансированной микрофлорой и возбудителями хронических инфекций (таких как периодонтит).

Механизмы клеточного старения, а среди них укорочение теломер, нестабильность генома, нарушение катаболизма белков, нарушение регуляции ауто- и митофагии, а также нарушение функции митохондрий рассматриваются как важные [46].

Сердечно-сосудистая система состоит из окончательно дифференцированных клеток, таких как кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов; они богаты митохондриями и поддерживают циркуляторную функцию в условиях непрерывного метаболического и механического стресса.

Митохондрии принципиально важны для поддержания функции сердечно-сосудистой системы [47]. Митохондриальная дисфункция считается одной из отличительных черт сердечно-сосудистого старения. Митохондрии, помимо метаболизма энергии, также поддерживают внутриклеточный гомеостаз кальция, окислительно-восстановительный баланс и действуют как сигнальный центр регуляции поведения клеток, в частности регулируя митофагию и апоптоз [48, 49].

Установлено, что между митохондриальной дисфункцией и воспалением существует тесная связь. Поскольку эта органелла аналогична органелле прокариот, некоторые структурные компоненты митохондрий могут непосредственно индуцировать воспалительный ответ как молекулярные структуры/паттерны, ассоциированные с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP) [50].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) с циркулярной двухцепочечной структурой может просачиваться в цитоплазму в результате митохондриального повреждения, определяться рецепторами распознавания и рецепторами экзогенной ДНК, вызывая развитие воспалительного ответа [51]. Хотя это помогает очистить организм от поврежденных клеток для поддержания гомеостаза, результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что данный процесс вовлечен в развитие возраст-ассоциированных ССЗ [52] посредством формирования фиброзных изменений, индуцированных аутовоспалительными процессами на клеточном уровне.

Нарушения структуры, биохимии и физиологии клеток сердца включают увеличение размеров кардиомиоцитов, усиление старения миоцитов, гиперплазию фибробластов, нарушение обмена и физических свойств отдельных мембранных белков (например, коллагена), усиление фиброза сердца, увеличение отношение массы к объему ЛЖ и прирост размеров левого предсердия, диастолическую дисфункцию, дегенерацию клапанов, накопление жировой ткани в эпикарде, увеличение распространенности фибрилляции предсердий и снижение переносимости физической нагрузки [53, 54].

Кроме того, с возрастом в миокарде наблюдаются значимые сосудистые изменения: фиброз, кальцификация, атеросклеротические изменения. Старение сосудов сопровождается нарушением их функции, артериальной жесткостью, кальцификацией створок аортального клапана [54], макро- и микрососудистой эндотелиальной дисфункцией и ишемией миокарда [55].

В частности, стареющие клетки выделяют в кровоток факторы SASP (например, метаболиты, хемокины и факторы роста), которые, в свою очередь, напрямую взаимодействуют со стенкой артерии [56]. Более того, для преодоления повышенной нагрузки, вызванной старением сосудов, и сохранения систолической функции и диастолического наполнения миокард подвергается ремоделированию [57].

Важно отметить, что сосудистые изменения способствуют развитию ишемии миокарда и последующей гибели миоцитов, и напротив, в ответ на механическую/нейрогормональную стимуляцию или гемодинамический стресс развивается гипертрофия выживших миоцитов [54, 55]. В итоге эти структурные изменения и компенсаторные ответы в стареющем сердце приводят к функциональным расстройствам, таким как нежелательная модификация сократительного механизма сердца [53]. Другим принципиально важным клеточным ответом на возраст-ассоциированное уменьшение количества миоцитов является активация сердечных фибробластов, а также связанных с ней синтеза и секреции коллагена фибрилл и белков клеточного матрикса [58, 59]. Со временем прогрессирование интерстициального фиброза, вызванного чрезмерным накоплением белков матрикса, вызывает экспансию стромы, ригидность желудочков и нарушение сердечной функции.

В настоящее время в основном сформировано понимание роли внешних (рацион, психологический стресс, физическая нагрузка, загрязнение воздуха) и внутренних (укорочение теломер, генетическая предрасположенность и эпигенетические модификации) факторов во влиянии их на функцию сердца [60]. Однако пока не до конца изучены клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе старения сердца и его последствий. Более глубокое понимание физиологии и биохимии старения сердца будет зависеть от четкого представления о вкладе составляющих стромы и паренхимы сердца в процесс старения. Дальнейшие исследования микроокружения кардиомиоцитов, внутри- и внеклеточных сигнальных механизмов, а также исследования гетерогенности фибробластов на основе технологий «-омики» могут уточнить молекулярную основу фиброза стареющего сердца. В перспективе это может послужить основой для новых методик лечения, мишенью которого будет комплексное демоделирование фиброза миокарда.

На основании приведенного обзора литературы можно заключить, что исследование старения систем, органов, тканей, клеток, молекул составляет ключевой элемент в понимании механизмов развития ряда ССЗ.

Накопленные данные указывают на клеточное старение как на основу патогенеза при возраст-ассоциированных заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, атеросклероз. Изучение препаратов, корректирующих возраст-ассоциированные аспекты метаболизма, исследования сенометаболиков или сенопротеинов, тестирование антифибротических препаратов как элементов лечения внесет весомый вклад в позиционирование новых средств терапии ССЗ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обрезан Андрей Григорьевич (Andrey G. Obrezan) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, главный врач группы клиник ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: obrezan1@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6115-7923

Сережина Елена Константиновна (Elena K. Serezhina)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-кардиолог ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4239-9550

Обрезан Андрей Андреевич (Andrey A. Obrezan) – врач-кардиолог, аспирант кафедры терапии ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: obrezan2@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6007-3824

Филиппов Александр Евгеньевич (Aleksandr E. Filippov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ; руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: cardioclinik@list.ru

Туктаров Артур Марсович (Artur M. Tuktarov) – кандидат медицинских наук, кафедра госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ; заведующий отделом клинических исследований ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: artur-tuktarov@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-4653-4185

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell. 2023; 186: 243–78. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001
2. Suda M., Shimizu I., Katsuumi G., Yoshida Y., Hayashi Y., Ikegami R., et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. Nat Aging. 2021; 1: 1117–26. DOI: https://doi.org/10. 1038/s43587-021-00151-2
3. Yoshida Y., Shimizu I., Hayashi Y., Ikegami R., Suda M., Katsuumi G., et al. Peptide vaccine for semaphorin3E ameliorates systemic glucose intolerance in mice with dietary obesity. Sci Rep. 2019; 9: 3858. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-40325-y
4. Yokoyama M., Shimizu I., Nagasawa A., Yoshida Y., Katsuumi G., Wakasugi T., et al. p53 plays a crucial role in endothelial dysfunction associated with hyperglycemia and ischemia. J Mol Cell Cardiol. 2019; 129: 105–17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.02.010
5. Yoshida Y., Shimizu I., Katsuumi G., Jiao S., Suda M., Hayashi Y., et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. J Mol Cell Cardiol. 2015; 85: 183–98. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.06.001
6. Shimizu I., Yoshida Y., Moriya J., Nojima A., Uemura A., Kobayashi Y., et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. Cell Metab. 2013; 18: 491–504. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.001
7. Minamino T., Orimo M., Shimizu I., Kunieda T., Yokoyama M., Ito T., et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. Nat Med. 2009; 15: 1082–140. DOI: https://doi.org/10.1038/ nm.2014
8. Yokoyama M., Okada S., Nakagomi A., Moriya J., Shimizu I., Nojima A., et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. Cell Rep. 2014; 7: 1691–703. DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.046
9. Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in arterial diseases. J Lipid Atheroscler. 2020; 9: 79–91. DOI: https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.1.79
10. Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. J Cardiol. 2019; 74: 313–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.05.002
11. Shimizu I., Yoshida Y., Suda M., Minamino T. DNA damage response and metabolic disease. Cell Metab. 2014; 20: 967–77. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.008
12. Katsuumi G., Shimizu I., Yoshida Y., Minamino T. Vascular senescence in cardiovascular and metabolic diseases. Front Cardiovasc Med. 2018; 5: 18. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00018
13. Chen M.S., Lee R.T., Garbern J.C. Senescence mechanisms and targets in the heart. Cardiovasc Res. 2022; 118 (5): 1173–87. DOI: https://doi.org/10.1093/cvr/cvab161
14. Nelson G., Wordsworth J., Wang C., Jurk D., Lawless C., Martin- Ruiz C., et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. Aging Cell. 2012; 11: 345–49. DOI: https://doi.org/10. 1111/j.1474-9726.2012.00795.x
15. Baker D.J., Childs B.G., Durik M., Wijers M.E., Sieben C.J., Zhong J., et al. Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. Nature. 2016; 530: 184–9. DOI: https://doi.org/10.1038/nature16932
16. Johmura Y., Yamanaka T., Omori S., Wang T.W., Sugiura Y., Matsumoto M., et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. Science. 2021; 371: 265–70. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb5916
17. Chang J., Wang Y., Shao L., Laberge R.M., Demaria M., Campisi J., et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. Nat Med. 2016; 22: 78–83. DOI: https://doi.org/10.1038/nm.4010
18. Roos C.M., Zhang B., Palmer A.K., Ogrodnik M.B., Pirtskhalava T., Thalji N.M., et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. Aging Cell. 2016; 15: 973–7. DOI: https://doi.org/10.1111/acel.12458
19. Novais E.J., Tran V.A., Johnston S.N., Darris K.R., Roupas A.J., Sessions G.A., et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. Nat Commun. 2021; 12: 5213. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-25453-2
20. Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N., Weigand B.M., Palmer A.K., Weivoda M.M., et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. Nat Med. 2018; 24: 1246–56. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9
21. Hickson L.J., Langhi Prata L.G.P., Bobart S.A., Evans T.K., Giorgadze N., Hashmi S.K., et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine. 2019; 47: 446–56. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.069
22. Hsiao Y.T., Shimizu I., Yoshida Y., Minamino T. Role of circulating molecules in age-related cardiovascular and metabolic disorders. Inflamm Regen. 2022; 42: 2. DOI: https://doi.org/10.1186/s41232-021-00187-2
23. Ikegami R., Shimizu I., Yoshida Y., Minamino T. Metabolomic analysis in heart failure. Circ J. 2018; 82: 10–6. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1184
24. Lucas V., Cavadas C., Aveleira C.A. Cellular senescence: from mechanisms to current biomarkers and senotherapies. Pharmacol Rev. 2023; 75 (4): 675–713. DOI: https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000622
25. Justice J.N., Nambiar A.M., Tchkonia T., LeBrasseur N.K., Pascual R., Hashmi S.K., et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in-human, open-label, pilot study. EBioMedicine. 2019; 40: 554–63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052
26. Islam M.T., Tuday E., Allen S., Kim J., Trott D.W., Holland W.L., et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate

* *Автор для корреспонденции.*

metabolic function in old age. Aging Cell. 2023; 22 (2): e13767. DOI: https://doi.org/10.1111/acel.13767

27. Murakami T., Inagaki N., Kondoh H. Cellular senescence in diabetes mellitus: distinct senotherapeutic strategies for adipose tissue and pancreatic β cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 869414. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869414

28. Suda M., Shimizu I., Katsuumi G., Hsiao C.L., Yoshida Y., Matsumoto N., et al. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B regulates lysosomal integrity and lifespan of senescent cells. Sci Rep. 2022; 12: 6522. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-10522-3

29. Fenzl A., Kiefer F.W. Brown adipose tissue and thermogenesis. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 19 (1): 25–37. DOI: https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022

30. Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A.B., et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009; 360: 1509–17. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780

31. Darcy J., Tseng Y.H. ComBATing aging-does increased brown adipose tissue activity confer longevity? Geroscience. 2019; 41 (3): 285–96. DOI: https://doi.org/10.1007/s11357-019-00076-0

32. Shimizu I., Aprahamian T., Kikuchi R., Shimizu A., Papanicolaou K.N., MacLauchlan S., et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. J Clin Invest. 2014; 124: 2099–112. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI71643

33. Hayashi Y., Shimizu I., Yoshida Y., Ikegami R., Suda M., Katsuumi G., et al. Coagulation factors promote brown adipose tissue dysfunction and abnormal systemic metabolism in obesity. iScience. 2022; 25: 104547. DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104547

34. Furuuchi R., Shimizu I., Yoshida Y., Katsuumi G., Suda M., Kubota Y., et al. Endothelial SIRT-1 has a critical role in the maintenance of capillarization in brown adipose tissue. iScience. 2022; 25: 105424. DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105424

35. Ikegami R., Shimizu I., Sato T., Yoshida Y., Hayashi Y., Suda M., et al. Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity. Cell Rep. 2018; 24: 2827–837.e5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.024

36. Bartelt A., Bruns O.T., Reimer R., Hohenberg H., Ittrich H., Peldschus K., et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med. 2011; 17: 200–5. DOI: https://doi.org/10. 1038/nm.2297

37. Halberg N., Khan T., Trujillo M.E., Wernstedt-Asterholm I., Attie A.D., Sherwani S., et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. Mol Cell Biol. 2009; 29: 4467–83. DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.00192-09

38. Yoshida Y., Shimizu I., Shimada A., Nakahara K., Yanagisawa S., Kubo M., et al. Brown adipose tissue dysfunction promotes heart failure via a trimethylamine N-oxide-dependent mechanism. Sci Rep. 2022; 12: 14883. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-19245-x

39. Lushchak O., Schosserer M., Grillari J. Senopathies-diseases associated with cellular senescence. Biomolecules. 2023; 13 (6): 966. DOI: https://doi.org/10.3390/biom13060966

40. Lindstrom M., DeCleene N., Dorsey H., Fuster V., Johnson C.O., LeGrand K.E., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaboration, 1990–2021. J Am Coll Cardiol. 2022; 80 (25): 2372–425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001

41. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139 (10): e56–528. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

42. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. Circulation. 2003; 107 (1): 139–46. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048892.83521.58

43. Lettino M., Mascherbauer J., Nordaby M., Ziegler A., Collet J.P., Derumeaux G., et al. Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the European society of cardiology-cardiovascular round table. Eur J Prev Cardiol. 2022; 29 (10): 1412–24. DOI: https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac033

44. Li X., Li C., Zhang W., Wang Y., Qian P., Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8 (1): 239. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01502-8

45. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.-C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2020; 41 (31): 2974–82. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz961

46. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J., Otsu R., Shimizu H., Rakugi H., et al. Source of chronic inflammation in aging. Front Cardiovasc Med. 2018; 5: 12. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00012

47. Abdellatif M., Rainer P.P., Sedej S., Kroemer G. Hallmarks of cardiovascular ageing. Nat Rev Cardiol. 2023; 20 (11): 754–77. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-023-00881-3

48. Galluzzi L., Kepp O., Trojel-Hansen C., Kroemer, G. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. Circ Res. 2012: 111 (9): 1198–207. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.268946

49. Lesnefsky E.J., Chen Q., Hoppel C.L. Mitochondrial metabolism in aging heart. Circ Res. 2016; 118 (10): 1593–611. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307505

50. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G., Yamazaki T., Galluzzi L. Mitochondrial control of inflammation. Nat Rev Immunol. 2023; 23 (3): 159–73. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-022-00760-x

51. Wein T., Sorek R. Bacterial origins of human cell-autonomous innate immune mechanisms. Nat Rev Immunol. 2022; 22 (10): 629–38. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-022- 00705-4

52. Harapas C.R., Idiiatullina E., Al-Azab M., Hrovat-Schaale K., Reygaerts T., Steiner A., et al. Organellar homeostasis and innate immune sensing. Nat Rev Immunol. 2022; 22 (9): 535–49. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-022-00682-8

53. Dai D.-F., Chen T., Johnson S.C., Szeto H., Rabinovitch P.S. Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2012; 16: 1492–526.

54. Fajemiroye J.O., da Cunha L.C., Saavedra-Rodríguez R., Rodrigues K.L., Naves L.M., Mouro A.A., et al. Aging-induced biological changes and cardiovascular diseases. Biomed Res Int. 2018; 2018: e7156435.

55. Singam N.S.V., Fine C., Fleg J.L. Cardiac changes associated with vascular aging. Clin Cardiol. 2019; 43: 92–8.

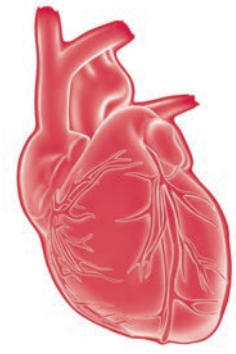
56. Clayton Z.S., Rossman M.J., Mahoney S.A., Venkatasubramanian R., Maurer G.S., Hutton D.A., et al. Cellular senescence contributes to large elastic artery stiffening and endothelial dysfunction with aging: amelioration with senolytic treatment. Hypertension. 2023; 80 (10): 2072–87. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21392

57. Lakatta E.G. Cardiovascular aging research: the next horizons. J Am Geriatr Soc. 1999; 47: 613–25.

58. Tallquist M.D., Molkentin J.D. Redefining the identity of cardiac fibroblasts. Nat Rev Cardiol. 2017; 14: 484–91.

59. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and cardiac fibrosis. Aging Dis. 2011; 2: 158–73.

60. Bernhard D., Laufer G. The aging cardiomyocyte: a mini-review. Gerontology. 2008; 54: 24–31.



Возраст и остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие воздействия холестерина липопротеинов низкой плотности*

Кёниг К.С.[1], Манн А.[2], МакФарлен Р.[2], Марриотт Дж.[2], Прайс М.[3], Рамачандран С.[1, 4–6]

[1] Кафедра машино-, авиа- и ракетостроения, Лондонский университет Брунеля, Лондон, Великобритания
[2] Институт клинических наук, Бирмингемский университет, Бирмингем, Великобритания
[3] Институт прикладных медицинских исследований, Бирмингемский университет, Бирмингем, Великобритания
[4] Отделение клинической биохимии, Университетская клиника Бирмингема, Доверительный фонд Национальной службы здравоохранения, Бирмингем, Великобритания
[5] Отделение клинической биохимии, Университетские клиники Северного Мидлендса, Стаффордшир, Великобритания
[6] Медицинская школа Килского университета, Стаффордшир, Великобритания

Резюме

Мы полагаем, что в настоящее время достаточно фундаментальных научных доказательств, данных продольных когортных исследований и рандомизированных контролируемых исследований подтверждают гипотезу о роли холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и иных липидов. Важно, что мы можем подробно описать снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которое можно ожидать у среднестатистического пациента в зависимости от величины снижения концентрации ХС-ЛПНП вследствие проведения гиполипидемической терапии.

Кроме того, принципиально важно определить остаточный риск (ОстР) ССЗ. Для достижения этой цели, используя существующие доказательные данные исследований, мы разработали математические модели снижения относительного (ОР) и абсолютного риска (АР) и продемонстрировали, что несмотря на оптимизацию концентраций ХС-ЛПНП, ОстР, зависимый от АР, в значительной степени сохраняется.

Как уже было продемонстрировано ранее при анализе данных когорты исследования Whickham с использованием модели логистической регрессии, возраст достоверно ассоциируется с АР (отношение шансов 1,02; 95% доверительный интервал 1,01–1,04), остается значимым, даже когда все прочие значимые факторы риска (пол, курение, систолическое артериальное давление, сахарный диабет и семейный анамнез) включены в регрессионную модель.

В статье B.A. Ference и соавт. приводятся подробные доказательства связи между возрастом и АР, исходя из данных о воздействии ХС-ЛПНП в течение жизни. Кроме того, в данной статье обсуждаются нетрадиционные факторы риска ССЗ, которые могут способствовать ОстР, на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований по изучению препаратов, уменьшающих воспаление и тромбоз, а также улучшающих метаболический статус и состояние эндотелия.

Ключевые слова: математическое моделирование; остаточный сердечно-сосудистый риск; возраст и сердечно-сосудистые заболевания; воздействие холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); факторы сердечно-сосудистого риска, не связанные с ХС-ЛПНП

Age and the residual risk of cardiovascular disease following low density lipoprotein-cholesterol exposure

König C.S.[1], Mann A.[2], McFarlane R.[2], Marriott J.[2], Price M.[3], Ramachandran S.[1, 4–6]

[1] Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Brunel University London, London, United Kingdom
[2] Institute of Clinical Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom
[3] Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom
[4] Department of Clinical Biochemistry, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom
[5] Department of Clinical Biochemistry, University Hospitals of North Midlands, Staffordshire, United Kingdom
[6] School of Medicine, Keele University, Staffordshire, United Kingdom

** © Авторы, 2023. Лицензиат: MDPI, Базель, Швейцария. Эта статья находится в открытом доступе в соответствии с условиями лицензии Creative Commons (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).*

Abstract

We believe that there is sufficient evidence from basic science, longitudinal cohort studies and randomised controlled trials which validates the low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C) or lipid hypothesis. It is important that we can communicate details of the cardiovascular disease (CVD) risk reduction that the average patient could expect depending on the scale of LDL–C decrease following lipid lowering therapy. It is also essential that residual risk (ResR) of CVD be highlighted.

To achieve this aim by using existing trial evidence, we developed mathematical models initially for relative risk reduction (RRR) and absolute risk (AR) reduction and then showed that despite optimising LDL–C levels, a considerable degree of ResR remains that is dependent on AR. Age is significantly associated with AR (odds ratio 1.02, 95% confidence intervals 1.01–1.04) as was previously demonstrated by analysing the Whickham study cohort using a logistic regression model (age remaining significant even when all the other significant risk factors such as sex, smoking, systolic blood pressure, diabetes and family history were included in the regression model).

A discussion of a paper by B.A. Ference et al. provided detailed evidence of the relationship between age and AR, based on lifetime LDL–C exposure. Finally, we discussed non-traditional CVD risk factors that may contribute to ResR based on randomised controlled trials investigating drugs improving inflammation, thrombosis, metabolic and endothelial status.

Keywords: mathematical modelling; residual cardiovascular risk; age and cardiovascular disease; low density lipoprotein cholesterol exposure; non-LDL–C cardiovascular risk factors

König C.S., Mann A., McFarlane R., Marriott J., Price M., Ramachandran S. Age and the residual risk of cardiovascular disease following low density lipoprotein-cholesterol exposure. Biomedicines. 2023; 11: 3208. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines11123208

Введение

Вызванные атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее частой причиной смерти в мире: по оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно они уносят 17,9 млн жизней [1]. Хотя в Западной Европе частота ССЗ снижается, она все еще остается высокой: медиана (межквартильный диапазон) заболеваемости, распространенности и стандартизованной по возрасту смертности в 2019 г. на 100 тыс. человек составила 469,0 (459,9–480,4), 5249 (5006–5391) и 196,2 (183,3–228,8) соответственно [2].

В проспективных исследованиях [Фремингемское исследование сердца, Мюнстерское проспективное сердечно-сосудистое исследование (PROCAM), Систематическая оценка коронарного риска (проект SCORE)] обнаружены разнообразные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ССЗ, опубликованы алгоритмы SCORE 2 и SCORE 2-OP, а также QRISK на основе базы данных Соединенного Королевства QRESEARCH. Эти факторы риска включают возраст, мужской пол, повышенное артериальное давление, сахарный диабет (СД), курение, дислипидемию и др. [3–8].

Руководство Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Соединенного Королевства предполагает использовать в первичном звене медицинской помощи калькулятор риска QRISK – алгоритм, включающий комбинацию традиционных факторов риска (возраст, артериальное давление, уровень холестерина и т.д.) и новых переменных (семейный анамнез, индекс массы тела, эректильная дисфункция, этническая принадлежность и т.д.), с пороговыми значениями для лечения, основанного на прогнозируемом абсолютном риске ССЗ [8].

Данные для настоящей статьи взяты из 2020 описательных обзоров посредством поиска в базе данных PubMed алгоритмов определения риска ССЗ и рандомизированных контролируемых исследований применения препаратов для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [все исследования статинов включены в материалы Рабочей группы исследователей гиполипидемических препаратов (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, CTT)] [9].

Поиск в PubMed проводили для выявления любых публикаций с ключевыми словами «снижение риска ССЗ» и «рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)». Были отобраны статьи, описывающие РКИ снижения риска ССЗ препаратами, не снижающими концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Любое исследование, описывающее снижение риска ССЗ путем снижения концентрации ХС-ЛПНП, исключали. Для настоящего обзора были отобраны и описаны статьи, рассматривающие РКИ и представляющие интерес с точки зрения механизмов, которые могут оказывать влияние на остаточный риск (ОстР).

Абсолютный риск (АР) – это риск в определенный момент времени в период последующего наблюдения (например, после 5 лет последующего наблюдения). Возраст является наиболее важным фактором АР в каждом прогностическом алгоритме ССЗ [3–8].

Вышеуказанные алгоритмы не рекомендованы к применению у людей с высоким риском ССЗ, например при установленном ССЗ, при заболевании периферических сосудов, при семейной гиперхолестеринемии и аневризме аорты (вторичная профилактика) [9].

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия – это наследственное моногенное заболевание (с распростра-

ненностью 0,25–0,52%) [10]. При отсутствии гиполипидемической терапии приблизительно у 50% мужчин и 30% женщин к 60 годам развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [11]. Следовательно, возраст не играет роли в принятии решения о лечении этих пациентов высокого риска. Существуют некоторые сомнения в том, является ли применение гиполипидемических препаратов наилучшим способом снижения риска ССЗ с использованием пороговых показателей АР, таких как алгоритмы QRISK, либо лучшим решением будет снижение пожизненного риска, предполагающее раннее проведение гиполипидемической терапии для профилактики у людей группы высокого риска [12].

Цель этого краткого обзора – разработка методов, которые можно было бы применять для информирования пациентов об оценках риска ССЗ. В работе приняты во внимание АР, снижение абсолютного риска (САР), снижение относительного риска (СОР) и, наконец, ОстР, а также то, как эти оценки варьируются в зависимости от возраста пациента. После этого мы кратко рассмотрим возможные механизмы, которые могут способствовать ОстР.

Обзор липидной гипотезы

Гипотеза о роли ХС-ЛПНП (или липидная) основана на результатах РКИ, демонстрирующих ассоциации между снижением концентрации ХС-ЛПНП такими препаратами, как ионообменные смолы, статины, эзетимиб, а в последнее время – ингибиторы пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа (PCSK9), и снижением частоты ССЗ [9].

В вышеуказанном обзоре подробно представлены все РКИ, в которых описаны доказательства для подтверждения липидной гипотезы, и в настоящем обзоре они повторяться не будут. В клиническом исследовании роли липидов в первичной профилактике заболеваний коронарных артерий (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) продемонстрировано уменьшение частоты ССЗ после снижения концентрации ХС-ЛПНП при приеме колестирамина, что первоначально подтверждало липидную гипотезу [13].

Опорные научные данные липидной гипотезы были получены в 1994 г. в скандинавском исследовании выживаемости при применении симвастатина (Scandinavian Simvastatin Survival Study), результаты которого затем были подтверждены многочисленными РКИ, что описано в материалах Рабочей группы СТТ [14].

Оказалось, что результаты каждого последующего исследования демонстрировали полезный эффект в когортах меньшего риска с различными характеристиками. В материалы Рабочей группы СТТ было включено 5 исследований (39 612 пациентов) по сравнению более и менее эффективных статинов (по типу и по дозе) и 21 исследование (129 526 пациентов) по сравнению статинов с плацебо [14].

РКИ обоих типов объединили, в результате получили аналогичное снижение относительного риска (СОР) 22% (отношение частоты 0,78) ССЗ на 1,0 ммоль/л снижения концентрации ХС-ЛПНП [отношение частот – 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,76–0,80; $p<0{,}0001$] [14]. СОР – это отношение двух АР. Таким образом, отношение частоты 0,78 указывает, что частота новых случаев снизилась на 22%, а риск – на 22%.

Позже в исследованиях с включением эзетимиба (SHARP, IMPROVE-IT) [15, 16] и ингибиторов пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа (FOURIER, ODESSEY) [17, 18], снижающих концентрации ХС-ЛПНП разными путями, также отмечено снижение риска ССЗ, причем оно характеризовалось таким же СОР, как и в материалах Рабочей группы СТТ [14].

Важно отметить, что, хотя статины снижали риск ССЗ в рамках и первичной, и вторичной профилактики, отношения частоты в исследованиях первичной профилактики статинами, часто ниже, чем в исследованиях вторичной профилактики. Однако этому заявлению не получено доказательств в материалах Рабочей группы СТТ; отношения частоты (95% ДИ) у пациентов с ИБС, иными заболеваниями сосудов и отсутствием ССЗ составляли 0,79 (0,76–0,82); 0,81 (0,71–0,92) и 0,75 (0,69–0,82) соответственно [14].

Несмотря на оптимизацию менеджмента риска ССЗ, значимый риск, а именно ОстР, сохранялся. Таким образом, для дальнейшего снижения частоты ССЗ принципиально важно достичь понимания факторов, связанных с ОстР. В этой статье оценивается связь между возрастом и ОстР.

Расчет остаточного риска

Для расчета ОстР мы применяли накопленные данные, на основании которых была сформулирована липидная гипотеза. Часто цитируемые материалы Рабочей группы СТТ представляли собой исчерпывающий обзор РКИ статинов с отношением частоты в подгруппах (помимо категорий возраста, которые рассматриваются ниже), очень похожим на общее отношение частот [14].

ОстР можно определить как различие между АР и снижением абсолютного риска (САР) после лечения. Как было указано выше, материалы Рабочей группы СТТ свидетельствуют о том, что снижение концентрации ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается относительным снижением риска ССЗ приблизительно на 22% (отношение частот 0,78) [14]. Таким образом, ОстР можно рассчитать при помощи следующих уравнений.

$$ОР = 1–0{,}78^{\alpha}, \quad (1)$$

где α – это снижение концентрации ХС-ЛПНП.

Рис. 1 иллюстрирует процентное СОР, которое можно ожидать при использовании отношения частоты 0,78 по данным Рабочей группы СТТ и величине α (непрерывная переменная) на основании вышеприведенного уравнения.

$$САР = АР \times СОР, \quad (2)$$

$$ОстР = АР – САР = АР – АР \times СОР = \\ = АР \times (1 – СОР) = АР \times 0{,}78^{\alpha}. \quad (3)$$

Связь между возрастом и абсолютным риском

Из вышеуказанных данных следует, что ОстР после снижения концентрации ХС-ЛПНП зависит от АР и снижения

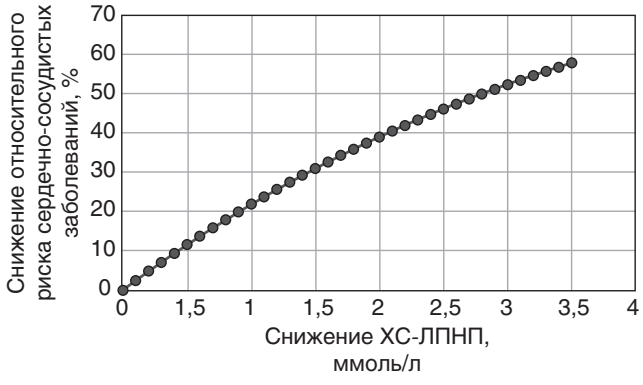


Рис. 1. Связь между снижением относительного риска и снижением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)

Основано на уравнении (1) с использованием результатов Рабочей группы СТТ, согласно которым общее отношение частоты составляло 0,78 (95% доверительный интервал – 0,76–0,80) [14].

ХС-ЛПНП [см. уравнение (3)]. Кажется очевидным, что любой фактор будет влиять на ОстР, если он ассоциируется с АР. Все алгоритмы расчета АР включают возраст в качестве прогностической переменной [3–8].

В исследование Whickham был включен 2471 участник из северо-восточных регионов Англии, набранный с 1972 по 1974 г. [19]. Обнаружено, что возраст в значимой степени ассоциируется с АР (отношение шансов – 1,02; 95% ДИ – 1,01–1,04), как ранее было продемонстрировано путем анализа всей когорты исследования Whickham в модели логистической регрессии [9].

Возраст остается значимым даже на фоне всех других факторов риска (пол, курение, систолическое артериальное давление, СД и семейный анамнез были включены в единую модель логистической регрессии). Известные измеримые факторы риска ССЗ (см. таблицу) документировали в момент включения, а ИБС регистрировали как исход по окончании периода последующего наблюдения продолжительностью 20 лет. Таким образом, рутинная терапия статинами не была доступна (до 4S [20]) в период последующего наблюдения [19]. В 2000 г., используя данные исследования Whickham, мы подтвердили, что АР ИБС у людей, у которых можно было применять Фремингемский алгоритм (1700 мужчин и женщин без ССЗ в возрасте 35–70 лет), был приемлем только в тех случаях, когда ежегодный АР (наблюдавшаяся частота событий) ИБС составлял >1,5% [19].

Однако когда АР составлял <1,5%, Фремингемский алгоритм недооценивал риск ИБС [19]. Полученные результаты процитированы в рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) за 2014 г.; CG 181 (см. рис. 7 раздела «Модификация липидов»[1]). Исходный возраст был в значимой степени связан с ИБС в течение периода последующего наблюдения 20 лет [9, 19].

Ассоциация между возрастом и остаточным риском, наблюдавшаяся в РКИ применения гиполипидемических препаратов, – исследования, включенные в материалы Рабочей группы СТТ, стратифицированные по возрасту

Результаты исследования Whickham продемонстрировали, что вероятность ИБС в течение 20 лет (АР в течение 20 лет) положительно ассоциировалась с возрастом [9, 19]. Уравнение (3) показывает, что ОстР положительно ассоциируется с АР, из чего можно сделать вывод о том, что ОстР также положительно ассоциируется с возрастом. Следовательно, чем старше человек, тем выше ОстР. Результаты анализов в подгруппах Рабочей группы СТТ, выделенных по возрасту, демонстрируют отношения частоты (95% ДИ) 0,78 (0,75–0,82); 0,78 (0,74–0,83) и 0,84 (0,73–0,97) в возрастных группах ≤65, от >65 до ≤75 и >75 лет соответственно [14].

Таким образом, оказывается, что у людей в возрасте >75 лет, помимо повышения АР, СОР будет ниже, учитывая относительный риск 0,84. Это согласуется с точкой зрения, что результаты воздействия в течение нескольких десятилетий невозможно просто устранить несколькими годами снижения концентрации холестерина, и эта комбинация может чрезмерно усугублять повышение ОстР у пожилых пациентов.

Обзор атерогенеза и совокупного воздействия холестерина липопротеинов низкой плотности

B.A. Ference и соавт. в 2018 г. провели исследование совокупного воздействия ХС-ЛПНП на ССЗ и на сроки оптимизации концентраций ХС-ЛПНП [21]. В их статье описано пороговое значение совокупного воздействия ХС-ЛПНП, которое нужно превзойти, чтобы риск инфаркта миокарда стал реальностью (5000 мг/лет), а также другое совокупное пороговое значение ХС-ЛПНП, которое ассоциировалось со средним возрастом развития инфаркта миокарда (8000 мг/лет). Они продемонстрировали, что риск инфаркта миокарда повышается после индивидуального превышения первого порогового значения экспоненциально (линейно, когда риск инфаркта миокарда представлен по логарифмической шкале). Эта схема предполагает, что более низкая концентрация ХС-ЛПНП (без лечения или после гиполипидемической терапии) будет уменьшать связанное со временем воздействие ХС-ЛПНП, снижая АР ССЗ и задерживая достижение обоих индивидуальных пороговых значений.

Было бы интересно выяснить, могут ли пороговые значения, описанные B.A. Ference и соавт., меняться под действием других факторов риска ССЗ, например СД, артериальной гипертензии, курения и т.п. [21].

Тем не менее очевидно, что раннее лечение гиполипидемическими препаратами (ионообменные смолы, статины,

[1] *URL: https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248067/pdf/Bookshelf_NBK248067.pdf (дата доступа 01.04.2023)].*

Краткое описание основных исследований, представленных в настоящем обзоре

Задача исследования	Научные данные	Основные результаты	Источник
Снижение ХС-ЛПНП	Обзор РКИ S. Ramachandran и соавт.	Валидность гипотезы о роли ХС-ЛПНП (липидной)	[9]
	Материалы Рабочей группы СТТ (обзор 26 РКИ применения статинов)	Установление снижения относительного риска ССЗ в 22% на ммоль/л снижения концентрации ХС-ЛПНП	[14]
	РКИ применения эзетимиба		[15, 16]
	РКИ применения ингибиторов пропротеинконвертазы 9-го субтилизин-кексинового типа	Снижение частоты ССЗ по материалам Рабочей группы СТТ	[17, 18]
Остаточный риск	Отношение частоты 0,78 по данным Рабочей группы СТТ	Расчет СОР, САР и ОстР	[14]
Возраст	*Фремингемское исследование сердца*		[3, 4]
	Исследование PROCAM	Возраст является значимым фактором риска в прогностических алгоритмах ССЗ	[5]
	Проект SCORE		[6, 7]
	QRISK		[8]
	Исследование Whickham		[19]
Воздействие ХС-ЛПНП	Анализ исследований, проведенный B.A. Ference и соавт.	Совокупное воздействие ХС-ЛПНП связано с ССЗ	[21]
Воспалительный риск	РКИ JUPITER	Снижение концентрации С-реактивного белка ассоциировалось с более низким риском ССЗ	[22]
	РКИ PROVE-IT TIMI 22		[23]
	РКИ CANTOS	Средняя доза (не ниже, не выше) канакинумаба ассоциировалась с более низким риском ССЗ	[24]
Тромботический риск	РКИ Рабочей группы исследователей антитромбоцитарных препаратов	Ацетилсалициловая кислота снижает риск ССЗ	[25]
	РКИ PEGASUS-TIMI 54	Комбинация ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора снижает риск ССЗ	[26]
	РКИ THEMIS-PCT		[27]
	РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51	Комбинация ривароксабана и антитромбоцитарных препаратов снижает риск ССЗ	[28]
	РКИ COMPASS		[29]
Метаболический риск	Исследование INTERHEART	Высокие концентрации липопротеина (а) сочетаются с повышением риска ССЗ	[30]
	РКИ REDUCE-IT	Применение эйкозапентаеновой кислоты ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[31]
	Далласское исследование сердца	Концентрации ХС-ЛПВП не ассоциировались с риском ССЗ	[32]
	РКИ AIM-HIGH	Повышение концентрации ХС-ЛПВП после лечения ниацином не ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[33]
	РКИ ILLUMINATE	Повышение концентрации ХС-ЛПВП после лечения торцетрапибом не ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[34]
	Хельсинкское исследование сердца	Лечение гемфиброзилом ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[35]
	Интервенционное исследование холестерина высокой плотности отдела по делам ветеранов		[36]
	Исследование профилактики инфаркта безафибратом	Лечение безафибратом не ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[37]
	Лечение фенофибратом и снижение частоты событий при СД	Лечение фенофибратом не ассоциировалось со снижением риска ССЗ	[38]
	Меры по контролю сердечно-сосудистого риска при СД – LIPID		[39]
	Анализ РКИ фибратов, проведенный E. Bruckert и соавт.	Риск ССЗ был значимо снижен у пациентов с высокими концентрациями триглицеридов и низкими концентрациями ХС-ЛПНП	[40]
	РКИ EMPA-REG OUTCOME	Лечение эмпаглифлозином снижает риск ССЗ	[41]
Эндотелиальная дисфункция	*РКИ HOPE*		[42, 43]
	РКИ CAPP	Антигипертензивные препараты снижают риск ССЗ	[44]
	РКИ ABCD		[45]
	C.S. König и соавт., исследование методом «случай–контроль»	Более низкая пиковая систолическая скорость кровотока ассоциировалась с ИБС	[46]

Примечание. *РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.*

эзетимиб, ингибиторы PCSK9 и т.п.) может уменьшить ОстР путем снижения АР ССЗ.

Возможные причины того, что отношение частоты 0,78, наблюдавшееся по материалам Рабочей группы СТТ, сохраняется в подгруппах

Интересно, что снижение концентрации ХС-ЛПНП было значимым во всех подгруппах по материалам Рабочей группы СТТ с сопоставимыми отношениями частоты и перекрывающимися ДИ [14]. Это повышает вероятность того, что ХС-ЛПНП оказывает принципиально важное влияние на атерогенез, независимо от наличия или отсутствия других подтвержденных факторов риска ССЗ.

Например, активные курильщики (отношение частоты 0,78; 95% ДИ 0,75–0,82) и некурящие (отношение частот 0,78; 95% ДИ 0,73–0,84) характеризуются идентичным отношением частоты. И это вселяет уверенность, поскольку такие гиполипидемические препараты, как статины, эзетимиб, бемпедоевая кислота, ингибиторы PCSK9, инклисиран и ионообменные смолы, применяемые в режиме монотерапии или в комбинации, обладают высокой эффективностью. Однако, как следует из данных, представленных на рис. 1, определенный ОстР остается, возможно, под влиянием других факторов, также принципиально важных для атерогенеза.

Выше было описано, что несмотря на продемонстрированный полезный эффект снижения концентрации ХС-ЛПНП значимый ОстР ССЗ остается. Используя опубликованные данные, мы получили математические алгоритмы, которые позволяют рассчитать СОР, который может быть удобен для пациентов, у которых рассматривается вопрос о назначении гиполипидемической терапии. Представленное моделирование также демонстрирует, что ОстР зависит от АР, как и СОР. Отношения частоты, выявленные Рабочей группой СТТ [14] при стратификации когорты по возрасту, указывают, что ОстР может повышаться у пациентов старше 75 лет. Этот обзор поможет клиницистам выявить и устранить факторы риска, способствующие ОстР ССЗ. Ниже мы рассмотрим некоторые факторы.

Обзор дополнительных нетрадиционных факторов риска, которые могут способствовать сохранению остаточного риска

D.S. Dhindsa и соавт. в 2020 г. тщательно классифицировали некоторые факторы, подтвержденные данными исследований, которые могут способствовать сохранению ОстР [47]. Они включают воспалительный, тромботический и метаболический риски; к этой этиологической классификации мы добавим эндотелиальную дисфункцию.

Потенциальный воспалительный риск

Статины способны уменьшать воспаление (плейотропный эффект), а в исследовании JUPITER также наблюдалось снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), связанное со снижением риска ССЗ [22]. Эти результаты усиливают предположение, что воспалительные процессы способствуют атерогенезу. Однако связь между снижением риска ССЗ и высокочувствительным СРБ не была независимой от снижения концентрации ХС-ЛПНП [22].

Результаты исследования «Оценка правастатина или аторвастатина и лечения инфекций – тромболизис при инфаркте миокарда 22» (PROVE-IT TIMI 22) продемонстрировали, что у людей, у которых концентрация СРБ достигает <2 мг/л, отмечено снижение риска ССЗ [23]. В «Исследовании противовоспалительного влияния канакинумаба на исходы тромбоза» (CANTOS) изучали влияние канакинумаба в дозах 50, 150 и 300 мг (который – **это важно!** – не оказывает влияния на концентрации ХС-ЛПНП) на риск ССЗ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, со значениями высокочувствительного СРБ ≥2 мг/л [24]. Необъяснимым образом снижение риска ССЗ было значимым только у пациентов, получавших 150 мг канакинумаба (в отличие от доз 50 или 300 мг). Необходимы дополнительные исследования, которые позволили бы перевести воспалительный риск из категории «наблюдаемой ассоциации» в категорию «причинно-следственной связи».

Потенциальный тромботический риск

Также имеется некоторая путаница суждений о вкладе тромботического риска в ОстР, поскольку полезные эффекты антитромбоцитарной терапии, по-видимому, ограничиваются пациентами с установленным ССЗ – это следует из анализа 17 999 человек, принявших участие в 16 РКИ, проведенных Рабочей группой ССТ.

Важно отметить следующее: обнаружено, что ацетилсалициловая кислота снижает частоту серьезных сосудистых событий [25]. Интересно, что в РКИ «Профилактика сердечно-сосудистых событий у перенесших инфаркт миокарда пациентов с помощью тикагрелора по сравнению с плацебо на фоне приема ацетилсалициловой кислоты – тромболизис при инфаркте миокарда 54» (PEGASUS-TIMI 54) и «Влияние лечения тикагрелором на сердечные исходы у пациентов с сахарным диабетом» (THEMIS-PCI), в которых изучали двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором (ингибитор P2Y 12-тромбоцитов), продемонстрировано значимое риска снижение больших сердечно-сосудистых событий [26, 27]. Однако отмечено, что риск кровотечения на фоне двойной антиагрегантной терапии повышается.

В исследованиях «Анти-Ха-терапия для снижения риска сердечно-сосудистых событий в дополнение к стандартной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом – тромболизис при инфаркте миокарда 51» (ATLAS ACS 2-TIMI 51) и «Сердечно-сосудистые исходы у пациентов на фоне применения антикоагулянтной терапии» (COMPASS) изучали комбинацию низких доз антикоагулянта ривароксабана и антиагрегантной терапии, комбинированная терапия сопровождалась снижением риска ССЗ [28, 29], но вновь отмечена повышенная частота кровотечений.

Потенциальный метаболический риск

Множество факторов способствует метаболическому риску, который не устраняется снижением концентрации ХС-ЛПНП. Повышение концентрации липопротеина (а) – частицы, аналогичной липопротеинам низкой плотности, по-видимому, является достоверным предиктором ССЗ [30].

Принципиально важно установить, является ли липопротеин (а) только маркером – предиктором ССЗ или он активно способствует атерогенезу. Роль триглицеридов и насыщенных холестерином осколков липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов важна, именно поэтому эйкозапентаеновая кислота рекомендована к применению NICE в Соединенном Королевстве[2].

Результаты исследования «Снижение частоты сердечно-сосудистых событий при помощи икосапент этила – интервенционное исследование» (REDUCE-IT) продемонстрировали, что применение эйкозапентаеновой кислоты вызывало снижение концентрации триглицеридов, частоты ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у людей старше 45 лет с установленным ССЗ или у людей старше 50 лет с СД и как минимум одним фактором риска ССЗ, у которых повышены концентрации триглицеридов натощак до уровней 135–499 мг/дл (1,5–5,6 ммоль/л), ХС-ЛПНП – 41–100 мг/дл (1,06–2,6 ммоль/л), на фоне стабильной дозы статинов в течение ≥4 мес [31]. Необходимо указать, что роль икосапента этила при ишемических сердечно-сосудистых заболеваниях не опосредуется преимущественно снижением концентрации апо В-содержащих липопротеинов – она скорее многофакторная.

Хотя связь между концентрациями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и атерогенезом очевидна уже в течение длительного периода, по-видимому, существует некоторая путаница, которую мы постараемся кратко описать. Влияние ЛПВП на течение ишемических сердечно-сосудистых заболеваний практически не доказано. Это сложный вопрос, поскольку низкая концентрация ЛПВП часто является показателем замедленного метаболизма липопротеинов, насыщенных триглицеридами, и воспаления.

Во Фремингемском исследовании сердца продемонстрирована обратная связь между ХС-ЛПВП и ССЗ, но эта ассоциация не была подтверждена в Далласском исследовании сердца, в котором удаление холестерина, в отличие от ХС-ЛПВП, ассоциировалось с ССЗ [4, 32].

Кроме того, в РКИ ниацина [33] и торцетрапида [34] обнаружены повышенные концентрации ХС-ЛПВП, которые, однако, не сопровождались снижением риска ССЗ. В РКИ фибратов, отличных от гемфиброзила, не достигнуты значимые исходы ССЗ [40, 48], в то время как в «Хельсинкском исследовании сердца» [35] и в «Интервенционном исследовании холестерина высокой плотности Департамента по делам ветеранов» [36] при применении гемфиброзила отмечено снижение риска ССЗ. В трех последующих исследованиях, в которых гемфиброзил не применяли («Исследование профилактики инфаркта безафибратом» [37], «Лечение фенофибратом и снижение частоты событий при сахарном диабете» [38] и «Меры по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете – LIPID» [39]), этот эффект не наблюдался.

При этом в подгруппе пациентов с дислипидемией, характерной для метаболического синдрома, терапия фибратами ассоциировалась со снижением риска ССЗ. E. Bruckert и соавт. продемонстрировали статистически значимое снижение на 28% риска ССЗ у людей со значениями ХС-ЛПВП и триглицеридов, наиболее близкими к типичным для метаболического синдрома (ХС-ЛПВП <0,91 ммоль/л и триглицериды >2,2 ммоль/л в приведенных выше исследованиях) [40]. В параллельной группе, напротив, продемонстрировано незначимое снижение риска на 6%. При последующем метаанализе 18 РКИ терапии фибратами, проведенном M. Jun и соавт., продемонстрировано значимое снижение (отношение частоты 0,87; 95% ДИ 0,81–0,93) риска ССЗ [49].

Препараты двух новых классов – агонисты рецептора 1 глюкагоноподобного пептида (GLP-1RA) и ингибиторы глюкозонатриевого котранспортера 2-го типа (SGLT2), применяемые при лечении СД 2-го типа, снижали ОстР [41, 50–54].

Интересно отметить, что в исследовании «Эмпаглифлозин: сердечно-сосудистые исходы и смертность при сахарном диабете 2-го типа» (EMPAREG-OUTCOME) бóльшая доля пациентов получала антигипертензивные препараты, статины и ацетилсалициловую кислоту, при этом ОстР в группе плацебо был высоким [41]. Для разработки новых стратегий, снижающих остаточный риск, следует провести дополнительные исследования возможных антиатерогенных механизмов препаратов этих классов.

Потенциальный риск, связанный с эндотелиальной дисфункцией

Другим интересным фактором, потенциально способствующим атерогенезу, является эндотелиальная дисфункция [55]. Атерогенез ассоциируется с повреждением сосудистой стенки, с другими местными и системными факторами риска; по-видимому, он связан со снижением синтеза оксида азота, что приводит к изменению устойчивости артериальной стенки к гидравлическому напряжению, вазодилатации и восстановлению клеток [56, 57].

Традиционные предикторы риска ССЗ, такие как СД, дислипидемия, курение и артериальная гипертензия, приводят к нарушению функции эндотелиальных клеток [58]. Результаты РКИ «Оценка профилактики кардиологических исходов» (HOPE) [42, 43], «Проект профилактики каптоприлом» (CAPP) [44] и «Надлежащий контроль артериального давления при сахарном диабете» (ABCD) [45] свидетельствуют о том, что антигипертензивные препараты снижают риск ССЗ, и это снижение часто превышает снижение риска, которое можно объяснить одним лишь снижением артериального давления.

Кроме того, в продольных когортных исследованиях продемонстрировано, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа снижают риск инфаркта миокарда [59] и смертности вследствие любой причины [60, 61].

[2] *URL: https: //www.nice.org.uk/guidance/TA805/chapter/1-Recommendations (дата доступа 01.04.2023)*

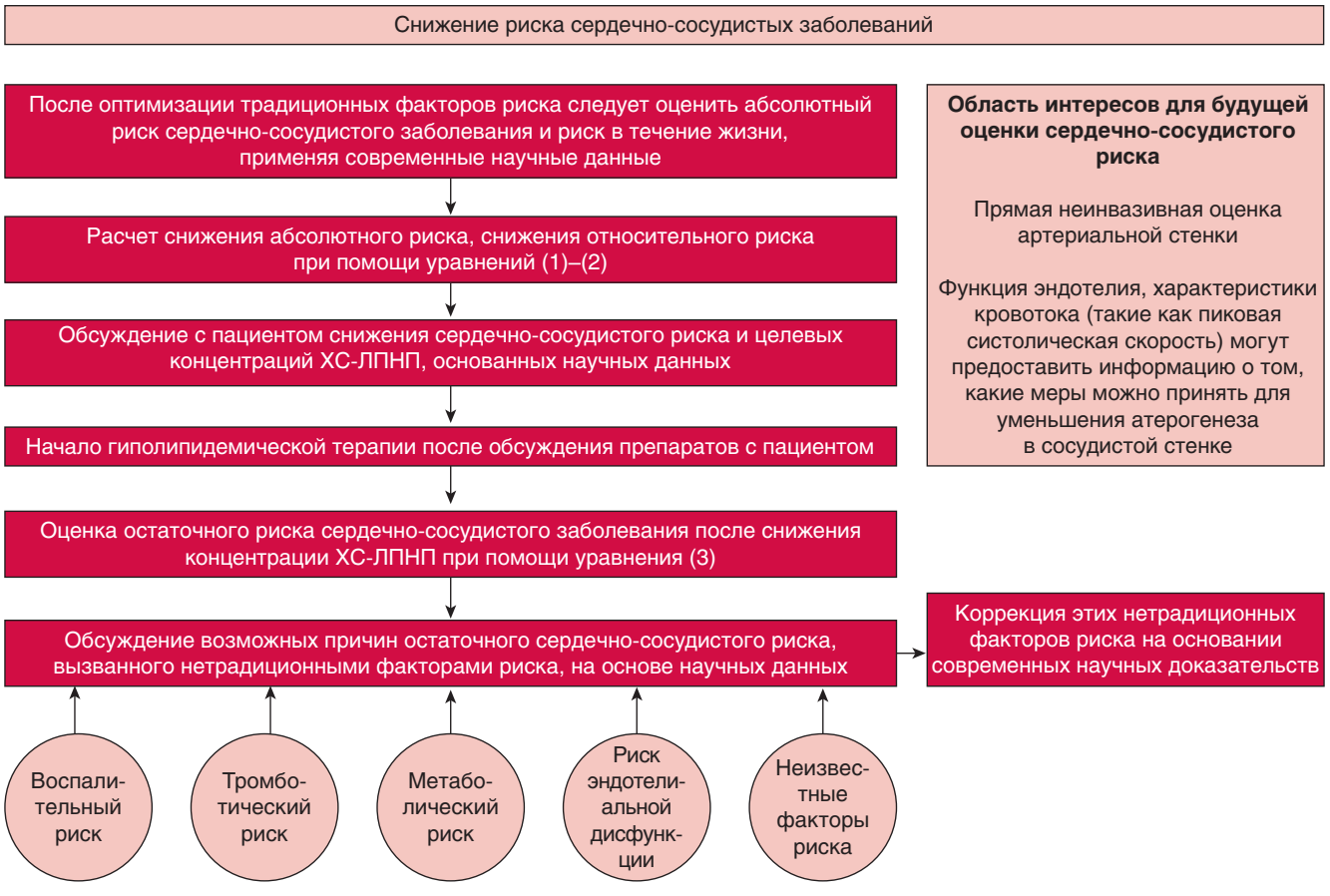


Рис. 2. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

В этой связи наша группа сравнила различия в данных о кровотоке и расчетной динамики кровотока у 27 пациентов с установленными ИБС и у 30 – без симптомов ИБС [46]. Наш анализ продемонстрировал, что пиковая систолическая скорость кровотока может быть прогностическим фактором ИБС: несмотря на небольшое количество когорт зарегистрировано значимое различие [пациенты без ИБС, среднее (*SD*) – 62,8 (16,1) см/с; пациенты с ИБС, среднее (*SD*) – 53,6 (17,3) см/с; *p*=0,042].

Кроме того, такие факторы, как устойчивость сосудистой стенки к гидравлическому напряжению, были ассоциированы с пиковой систолической скоростью [61]. Мы предположили, что пиковая систолическая скорость может быть составным суррогатным фактором, поскольку она может ассоциироваться со многими факторами риска, способствующими изменению атерогенности сосудистой стенки.

Влияние всех этих потенциальных факторов риска может быть аддитивным и кумулятивным, а значит, связанным с возрастом. Комбинация этих и других неизвестных механизмов риска, связанных с возрастом, может привести к повышению АР у людей старшего возраста и, как указано выше, к более высокому ОстР.

Обсуждение

Все алгоритмы риска ССЗ содержат возраст в качестве значимого фактора риска. В разнообразных РКИ продемонстрировано, что ОстР является значимым, несмотря на существенное снижение концентрации ХС-ЛПНП. Мы изучали связь между СОР, САР, АР и ОстР при помощи математических уравнений и продемонстрировали, что ОстР является производным от снижения АР и снижения концентрации ХС-ЛПНП. Мы также признаем, что эффективность моделей прогнозирования риска требует дискриминации и калибровки, а следовательно, все модели имеют ограничения. Кроме того, мы понимаем: хотя терапевтические вмешательства в некоторой степени задерживают наступление событий и летальных исходов, они не смогут предотвратить наступление смерти.

Мы также выявили несколько возможных нетрадиционных факторов риска, которые могут способствовать ОстР, и проанализировали результаты РКИ, в которых представлены некоторые данные по перспективным лекарственным препаратам. Однако на данный момент нет четко согласованных данных по этим лечебным мерам, подлежащих включению в рекомендации. Данные будущих исследований определят, можно ли применять препараты, направленные на устранение нетрадиционных факторов риска, в дополнение к гиполипидемическим препаратам.

На рис. 2 представлены практические предложения для обсуждения медицинскими работниками с пациентами риска ССЗ, снижения риска, ОстР и возможных причин.

Согласно некоторым данным, снижение уровня апо В [обнаруживаются среди ЛПНП, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинов очень низкой плотно-

сти (ЛПОНП)] в моделях оценки риска может быть более информативным, чем оценка концентрации ХС-ЛПНП.

В 2019 г. Европейское общество кардиологов и Европейское общество по изучению атеросклероза, используя данные проспективных наблюдательных исследований, исследований менделевской рандомизации и метаанализов исследований статинов, доказали, что апо В обладает большей прогностической значимостью, чем ХС-ЛПНП, при оценке риска ССЗ и эффективности лечения для снижения сердечно-сосудистого риска [62].

Возможно, этот метод проявит себя лучше у людей с гипертриглицеридемией, ожирением, СД и метаболическим синдромом, когда концентрации ЛПОНП и ЛППП в дополнение к ЛПНП также могут способствовать риску ССЗ [63].

Перед рутинным клиническим применением и включением в рекомендации принципиально важна стандартизация количественного определения апо В. В настоящее время количественное определение апо В является правильным и прецизионным исследованием в широком диапазоне концентраций, учитывающим при этом концентрацию ЛПНП и других атерогенных липопротеинов [63]. Переход с определения концентрации ХС-ЛПНП на определение концентрации апо В как способа оценки риска приведет к финансовым потерям систем здравоохранения.

Как следует из материалов Рабочей группы СТТ, потребуется провести больше исследований для определения снижения отношений частоты на единицу снижения уровня апо В [14]. Таким образом, мы практикуем определение концентрации апо В у пациентов с высокими концентрациями триглицеридов для получения информации, дополняющей определение концентрации ХС-ЛПНП. Однако мы знаем, что уравнения (1)–(3) можно адаптировать от снижения концентрации ХС-ЛПНП к снижению концентрации апо В с соответствующими отношениями частоты.

У пациентов с хроническими заболеваниями часто отмечают неоднородность клинической картины и показателей после лечения [64]. Регрессия атеромы может противоречить результатам расчета ОстР, который невозможно снизить до 0%,– об этом свидетельствует уравнение (3).

В исследовании ASTEROID (применение розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 мес) была достигнута средняя концентрация ХС-ЛПНП 1,57 ммоль/л (60,8 мг/дл), что вызвало значимую регрессию атеросклероза у многих людей согласно заранее определенным показателям атероматоза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [65]. Аналогичные результаты зарегистрированы в исследовании SATURN у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг и розувастатин в дозе 40 мг, после 104 нед лечения [66]. Средние значения ХС-ЛПНП по окончании исследования составляли 1,82 ммоль/л (70,2 мг/дл) и 1,62 ммоль/л (62,6 мг/дл) в группах аторвастатина и розувастатина соответственно. Регрессия наблюдалась в процентах объема атеромы (63,2 и 68,5% пациентов в группах аторвастатина и розувастатина соответственно) и в общем объеме атеромы (64,7 и 71,3% пациентов в группах аторвастатина и розувастатина соответственно) по данным ВСУЗИ [66].

Необходимо отметить, что в исследованиях ASTEROID и SATURN результаты ВСУЗИ использовали в качестве исходов, а не жестких конечных точек, как в материалах Рабочей группы СТТ. Таким образом, принципиально важно подробно изучить ассоциацию между прогрессированием/регрессированием атероматозной бляшки, как это было описано L.P. Dawson и соавт. в 2022 г. [67]. Они предположили: если исходы ассоциированы с регрессией бляшек, мониторинг атероматозных бляшек в коронарных артериях может заменить суррогатные маркеры, такие как алгоритмы риска ССЗ и концентрации липидов/липопротеинов.

Как было упомянуто выше, мы продемонстрировали, что более низкая пиковая систолическая скорость, определяемая неинвазивным портативным ультразвуковым аппаратом, ассоциировалась с ИБС [46]. Также важно установить связи между такими маркерами, как пиковая систолическая скорость, показатели ВСУЗИ, и большими сердечно-сосудистыми событиями до того, как их можно будет применять для устранения неоднородности исходов после гиполипидемической терапии и других средств снижения риска ССЗ. Только после этого такие маркеры, как пиковая систолическая скорость, можно будет применять в рутинной практике. Все основные исследования, упомянутые в настоящем обзоре, стратифицированы по названию и обобщены в таблице.

Заключение

Поскольку ОстР является производным АР и снижения концентрации ХС-ЛПНП, можно сделать вывод о том, что в дополнение к повышению АР СОР будет ниже из-за более высокого относительного риска у людей старше 75 лет.

Это соответствует пониманию того, что результаты воздействия в течение нескольких десятилетий невозможно устранить несколькими годами снижения концентрации холестерина. В совокупности с чрезмерным повышением ОстР у пациентов пожилого возраста это подчеркивает необходимость раннего вмешательства либо путем изменения образа жизни, либо путем лечения.

Медицинские работники могут использовать рис. 1, демонстрирующий ОстР, для обсуждения риска возникновения ИБС и полезных эффектов его снижения в течение жизни по сравнению с САР. Хотя мы обсуждали не связанные с ХС-ЛПНП факторы риска, такие как воспаление, тромбоз, метаболический и эндотелиальный статус, а также потенциальные сердечно-сосудистые полезные эффекты их улучшения путем медикаментозной терапии, усилия в будущем должны быть направлены на оказание помощи врачам для выявления факторов риска, которые могут способствовать ОстР ССЗ.

Инновационные элементы нашей работы: мы использовали математическое моделирование для демонстрации врачам и пациентам снижения ОстР после снижения концентрации ХС-ЛПНП, чтобы облегчить распознавание потенциальных факторов, связанных с ОстР, которые необходимо устранить.

Наша система может быть расширена добавлением будущих моделей оценки снижения относительного риска,

основанного не на ХС-ЛПНП. Мы надеемся, что эта статья поможет специалистам понять концепцию ОстР, а также подчеркнет важность негиполипидемических препаратов, таких как эйкозапентаеновая кислота, ингибиторы SGLT2 и GLP1RA, которые в настоящее время доступны к применению в Соединенном Королевстве.

Вклад авторов. Концептуализация – Ramachandran S., König C.S.; методология – König C.S., Ramachandran S.; обработка данных – Ramachandran S., Mann A., McFarlane R., Marriott J., Price M.; написание/приготовление черновика оригинальной статьи – Ramachandran S., König C.S.; написание, пересмотр и редактирование – König C.S., Ramachandran S., Marriott J.; визуализация – Ramachandran S., König C.S. Все авторы прочли и согласовали опубликованную версию рукописи.

Финансирование. Эта работа выполнена без внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проходило при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых взаимосвязей, которые можно было бы интерпретировать как потенциальный источник конфликта интересов.

Отказ от ответственности/примечание издателя. Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельному автору(-ам) и соавторам(-ам), а не MDPI и/или редактору(-ам). MDPI и/или редактор(-ы) не несут ответственности за любой вред людям или имуществу, возникший в результате любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в содержании.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кёниг Карола С. (Carola S. König) – Лондонский университет Брунеля, Лондон, Великобритания
E-mail: carola.koenig@brunel.ac.uk
https://orcid.org/0000-0002-9289-3154

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cardiovascular Diseases (CVDs) – World Health Organisation 11 June 2021. URL: www.who.int/health-topics/ cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (date of access May 14, 2023).
2. Timmis A., Kazakiewicz D., Torbica A., Townsend N., Huculeci R., Aboyans V., et al. Cardiovascular disease care and outcomes in West and South European countries. Lancet Reg Health Eur. 2023; 33: 100718.
3. Tsao C.W., Ramachandran V.S. Cohort Profile: the Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. Int J Epidemiol. 2015; 44: 1800–13.
4. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991; 83: 356–62.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. Circulation. 2002; 105: 310–5.
6. SCORE 2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE 2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021; 42: 2439–54.
7. SCORE 2-OP Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE 2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J. 2021; 42; 2455–67.
8. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y., Robson J., May M., Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2007; 335: 136.
9. Ramachandran S., Bhartia M., König C.S. The lipid hypothesis: from resins to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type-9 inhibitors. Front. Cardiovasc. Drug Discov. 2020; 5: 48–81.
10. Toft-Nielsen F., Emanuelsson F., Benn M. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities-systematic review and meta-analysis. Front Genet. 2022; 13: 840797.
11. Sharifi M., Rakhit R.D., Humphries S.E., Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. Heart. 2016; 102: 1003–8.
12. Board J. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS 3). Heart. 2014; 100 (suppl S 2): ii1–67.
13. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984; 251: 351–64.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376: 1670–81.
15. Baigent C., Landray M.J., Reith C., Emberson J., Wheeler D.C., Tomson C., et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011; 377: 2181–92.
16. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Théroux P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387–97.
17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 376: 1713–22.
18. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018; 379: 2097–107.
19. Ramachandran S., French J.M., Vanderpump M.P., Croft P., Neary R.H. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. BMJ. 2000; 320: 676–7.
20. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994; 344: 1383–9.
21. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglu L., Catapano A.L. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 1141–56.
22. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M. Jr., Kastelein J.J., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359: 2195–207.
23. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R., et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1495–504.
24. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017; 377: 1119–31.
25. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1849–60.
26. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015; 372: 1791–800.
27. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., Fox K., Mehta S.R., Harrington R.A., et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. N Engl J Med. 2019; 381: 1309–20.
28. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012; 366: 9–19.
29. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377: 1319–30.
30. Paré G., Çaku A., McQueen M., Anand S.S., Enas E., Clarke R., et al.; INTERHEART Investigators. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial infarction among 7 ethnic groups. Circulation. 2019; 139: 1472–82.
31. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., Brinton E.A., Jacobson T.A., Ketchum S.B., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380: 11–22.
32. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D., Givens E.G., Ayers C.R., Wedin K.E., et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. N Engl J Med. 2014; 371: 2383–93.
33. AIM-HIGH Investigators; Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T., Chaitman B.R., Desvignes-Nickens P., Koprowicz K., et al. Niacin in patients with low

HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011; 365: 2255–67.

34. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J.P., Komajda M., et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007; 357: 2109–22.

35. Frick M.H., Elo O., Haapa K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P., et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987; 317: 1237–45.

36. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999; 341: 410–8.

37. BIP STUDY GROUP. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000; 102: 21–7.

38. Keech A.C., Simes R.J., Barter P.J., Best J.D., Scott R.A.P., Taskinen M.R., et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 1849–61.

39. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362: 1563–74.

40. Bruckert E., Labreuche J., Deplanque D., Touboul P.J., Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2011; 57: 267–72.

41. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 2117–28.

42. Yusuf S., Sleight P., Pogue J.F., Bosch J., Davies R., Dagenais G.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med. 2000; 342: 145–53.

43. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000; 355: 253–9.

44. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999; 353: 611–6.

45. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., Biggerstaff S.L., Gifford N., Schrier R.W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998; 338: 645–52.

46. König C.S., Atherton M., Cavazzuti M., Gomm C., Ramachandran S. The association of peak systolic velocity in the carotid artery with coronary heart disease: a study based on portable ultrasound. Proc Inst Mech Eng H. 2021; 235: 663–75.

47. Dhindsa D.S., Sandesara P.B., Shapiro M.D., Wong N.D. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 88.

48. Shipman K.E., Strange R.C., Ramachandran S. Use of fibrates in the metabolic syndrome: a review. World J Diabetes. 2016; 7: 74–88.

49. Jun M., Foote C., Lv J., Neal B., Patel A., Nicholls S.J., et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010; 375: 1875–84.

50. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019; 380: 2295–06.

51. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380: 347–57.

52. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 311–22.

53. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 1834–44.

54. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B. Sr, Granger C.B., Jones N.P., et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 392: 1519–29.

55. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis. Internet J Med. Update. 2009; 4: 33–41.

56. Peiffer V., Sherwin S.J., Weinberg P.D. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review. Cardiovasc Res. 2013; 99: 242–50.

57. Zhou J., Li Y.S., Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34: 2191–8.

58. Srikanth S., Deedwania P. Management of dyslipidemia in patients with hypertension, diabetes, and metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2016; 18: 76.

59. Anderson S.G., Hutchings D.C., Woodward M., Rahimi K., Rutter M.K., Kirby M., et al. Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality. Heart. 2016; 102: 1750–6.

60. Andersson D.P., Lagerros Y.T., Grotta A., Bellocco R., Lehtihet M., Holzmann M.J. Association between treatment for erectile dysfunction and death or cardiovascular outcomes after myocardial infarction. Heart. 2017; 103: 1264–70.

61. Hackett G., Heald A.H., Sinclair A., Jones P.W., Strange R.C., Ramachandran S. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE 5Inhibitors and statins. Int J Clin Pract. 2016; 70: 244–53.

62. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41: 111–88.

63. Contois J.H., Langlois M.R., Cobbaert C., Sniderman A.D. Standardization of apolipoprotein B, LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol. J Am Heart Assoc. 2023; 12: e030405.

64. Ramachandran S., König C.S., Hackett G., Livingston M., Strange R.C. Managing clinical heterogeneity: an argument for benefit-based action limits. J Med Diagn Ther. 2018; 1: 034701.

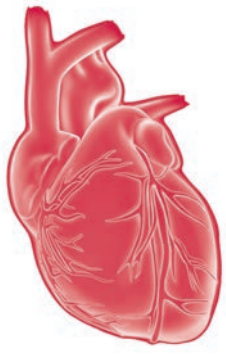
65. Missen F., Nicholls S., Sipahi I.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006; 295: 1556–65.

66. Nicholls S.J., Borgman M., Nissen S.E., Raichlen J.S., Ballantyne C., Barter P., et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by InTravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus AtorvastatiN). Curr Med Res Opin. 2011; 27: 1119–29.

67. Dawson L.P., Lum M., Nerleker N., Nicholls S.J., Layland J. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 66–82.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Синдром раннего сосудистого старения*



Нильссон П.М.

Университетская клиника Skåne, Университет Лунда, Мальмё, Швеция

Резюме

С возрастом вследствие старческой астении происходит повышение сердечно-сосудистого риска, имеющее отрицательные последствия для состояния здоровья, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт и сосудистая деменция. Однако у некоторых людей подобный процесс старения, по-видимо, протекает быстрее, что описано как синдром раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging in Hypertension, EVA), который в течение последних 10 лет привлекает к себе все больше внимания.

В основе EVA лежит жесткость медиального слоя крупных артерий эластического типа – явление, которое можно измерить путем определения скорости пульсовой волны, например по ходу аорты.

Артериальная гипертензия сама по себе является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но она также связана с EVA. Однако в некоторых исследованиях продемонстрировано, что появление артериальной жесткости и EVA также вносят вклад негемодинамические факторы: нарушение метаболизма глюкозы, хроническое воспаление и окислительный стресс.

Сформулированы новые аспекты на связь программ раннего периода жизни, оказывающих влияние на здоровье новорожденных и массу при рождении, с риском последующего развития артериальной гипертензии, артериальной жесткости и EVA.

Разрабатываются новые препараты для лечения EVA – если изменения образа жизни и препаратов, контролирующих обычные факторы риска, недостаточно. Наконец, противоположным EVA фенотипом является нормальное (HVA) и даже сверхнормальное сосудистое старение (SUPERNOVA).

Если удастся обнаружить и картировать защитные механизмы у этих счастливчиков с замедленным относительно ожидаемого процессом старения, появится возможность найти мишени для новых профилактических препаратов.

Ключевые слова: старение; артерия; глюкоза; артериальная гипертензия; воспаление; окислительный стресс

Early vascular aging in hypertension

Nilsson P.M.

Skåne University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden

Abstract

With increasing age, the cardiovascular risk increases, as does frailty, with negative health consequences such as coronary disease, stroke, and vascular dementia. However, this aging process seems to take a more rapid course in some individuals, as reflected in the Early Vascular Aging (EVA) syndrome that over the recent 10 years has attracted increased attention. The core of the EVA syndrome is arterial stiffness in the media layer of large elastic arteries, a process that can be measured by pulse wave velocity, for example, along the aorta. Hypertension is a well-known cardiovascular risk factor in its own right, but also linked to the EVA process. However, several studies have shown that non-hemodynamic factors also contribute

Keywords: aging; artery; glucose; hypertension; inflammation; oxidative stress

** © Nilsson, 2020. Эта статья представлена в открытом доступе в соответствии с условиями лицензии Creative Commons «С указанием авторства». Разрешено использование, распространение или воспроизведение в иной форме при условии указания автора(ов) или владельца(ев) лицензии и ссылки на оригинальную публикацию в этом журнале, в соответствии с общепринятой научной практикой. Использование, воспроизведение или распространение без соблюдения указанных условий не допускается.*

to arterial stiffness and EVA, such as impaired glucose metabolism, chronic inflammation, and oxidative stress. New perspectives have been introduced for linking early life programming affecting new-born babies and birth weight, with a later risk of hypertension, arterial stiffness and EVA. New drugs are being developed to treat EVA when lifestyle intervention and conventional risk factor controlling drugs are not enough. Finally, the opposite phenotype of EVA is Healthy Vascular Aging (HVA) or even Super Normal Vascular Aging (SUPERNOVA). If protective mechanisms can be found and mapped in these fortunate subjects with a slower than expected aging process, there could exist a potential to find new drug targets for preventive therapy.

Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020; 7: 6. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00006

У пациентов с первичной артериальной гипертензией (АГ) риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышен не только из-за гемодинамической нагрузки, вызванной повышенным артериальным давлением (АД), но и вследствие того, что АГ часто ассоциируется с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска у одного и того же человека, как это описано Комиссией по АГ Lancet в 2016 г. [1].

Ранее это состояние часто называли метаболическим синдромом, исходя из самого последнего определения, данного в 2009 г. Его компоненты – абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия и повышенное АД [2].

Поскольку концепция метаболического синдрома подвергается критике с 2005 г., в основном из-за того, что он представляет собой не более чем набор компонентов для прогнозирования риска [3], необходим поиск новых концепций.

Так называемый синдром раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging in Hypertension, EVA) впервые был описан в 2008 г. [4, 5], после чего последовало множество исследований по изучению сердечно-сосудистого старения в качестве многообещающей концепции для поиска новых механизмов и мишеней лечения. Предполагается, что основным компонентом EVA является артериальная жесткость, измеряемая по повышенной скорости сонно-бедренной пульсовой волны (c-f PWV) по ходу аорты, которую с применением современных технических средств в настоящее время можно измерить напрямую [6]. Растяжимость аорты также можно определить при помощи ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Предпринимаются попытки расчета PWV другими косвенными методами, но присущие им технические недостатки могут не позволить исследователям провести правильную оценку.

В недавнем исследовании с участием пациентов, которым выполняли коронарографию с одновременным измерением показатели центральной гемодинамики, было продемонстрировано, что большинство устройств для прямого измерения показателей центральной гемодинамики и c-f PWV на аорте надежны, но не все из них обеспечивают возможность косвенного измерения, например использование возраста и систолического АД в алгоритме косвенного расчета PWV в аорте [7].

Факторы, определяющие артериальную жесткость

В популяционных исследованиях продемонстрирована тесная корреляция между уровнем АД и степенью артериальной жесткости (PWV на аорте): чем выше АД в плечевой артерии или центральное АД, тем больше PWV в аорте (см. таблицу).

Поскольку гемодинамические факторы играют важную роль в строении и функционировании артериальной стенки, нет сомнений в том, что АГ является решающим фактором, определяющим уровень артериальной жесткости c-f PWV [8]. Однако в некоторых исследованиях документально подтверждено, что несколько негемодинамических факторов, связанных с метаболизмом глюкозы и хроническим воспалением, также важны для PWV [9, 10].

Результаты проспективных исследований продемонстрировали, что не только повышенное АД служит прогностическим фактором будущей артериальной жесткости (PWV), но и артериальная жесткость может служить прогностическим фактором возникновения АГ [11, 12], а также сахарного диабета (СД) 2-го типа [13]. Иными словами, была продемонстрирована тесная взаимосвязь между этими состояниями. Фактически в генетических исследованиях документально зарегистрировано, что оценка генетического риска гипергликемии, как и фенотип с отсутствием СД в популяции пожилых людей, независимо ассоциируется с артериальной жесткостью (c-f PWV) [14].

Если существует истинный механизм, определяющий причину данного явления, это может означать, что более сконцентрированное лечение, направленное на этот механизм, также может уменьшать артериальную жесткость, помимо эффекта снижения АД как такового.

Как определить раннее сосудистое старение?

Определение EVA в последнее время обсуждалось [15], но пока оно не утверждено. Поскольку повышенная c-f PWV является основной характеристикой EVA, можно попытаться определить EVA как верхние 10, 20 или 25% распределения c-f PWV относительно фоновой популяции. Например, в Европе для сравнения существует референтная популяция с PWV [16].

В некоторых исследованиях и метаанализах было документально зарегистрировано, что PWV является прогностическим фактором летальных и нелетальных ССЗ, а также общей смертности [17–19]. По-видимому, прогностическая точность PWV более выражена среди лиц среднего возраста по сравнению с пожилыми людьми, среди которых отдельные систематические ошибки выживаемости способны оказывать влияние на наблюдаемые результаты [18].

Различия в старении в целом и в старении сосудистой системы в частности могут быть более заметными среди людей среднего возраста, и это связано с риском. По этой причине в Европейских рекомендациях упоминается удобство определения артериальной жесткости (PWV), хотя и с меньшим уровнем доказательности, чем, например, измерение АД – несомненного фактора риска, явная полезность которого продемонстрирована в интервенционных исследованиях [20]. Поскольку нарушение метаболизма глюкозы тесно связано с сосудистым старением по результатам измерения PWV [9, 10], есть смысл определять уровень глюкозы натощак и даже проводить пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ, 75 г глюкозы) у пациентов группы риска, например после перенесенного инфаркта миокарда.

Даже если хроническое воспаление представляется важным фактором развития EVA, в настоящее время нет единого мнения о том, стоит ли определять биомаркеры воспаления в клинической практике.

Механизмы, важные для модификации артериальной жесткости

В нескольких исследованиях документально зарегистрирована связь между хроническим воспалением и артериальной жесткостью/PWV. В частности, установлена связь с ревматоидным артритом и воспалительными заболеваниями кишечника, т.е. с язвенным колитом и болезнью Крона [21].

Предполагается, что хроническое воспаление и усиленный окислительный стресс не только будут оказывать отрицательное влияние на белки и структуру артериальной стенки, но и нарушать вазодилатацию.

В недавно проведенном обзоре документально подтверждена важность изменений гладкомышечных клеток сосудов (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC) для развития артериальной жесткости [22]. Авторы заявляют, что первыми компонентами, которые вносят вклад в артериальную жесткость, являются белки внеклеточного матрикса (ВКМ), обеспечивающие механическую поддержку, тогда как вторыми по значимости компонентами являются VSMC, которые не только регулируют взаимодействия актомиозина при сокращении, но и опосредуют так называемую механотрансдукцию гомеостаза клетки–ВКМ.

По-видимому, пластичность и проводимость сигналов VSMC и в проходимых, и в жестких артериях очень степени актуальны для физиологии нормы и EVA [22]. Этот процесс также включает архитектуру белков цитоскелета и фокальную адгезию, перекрестное взаимодействие между крупными и мелкими артериями, вызывающее повреждение органов-мишеней и воспалительных путей, приводящее к кальцификации или атеросклерозу [22].

Факторы раннего возраста, оказывающие влияние на артериальную жесткость и синдром раннего сосудистого старения

Новый аспект EVA – гипотеза о том, что факторы раннего возраста (рост плода, масса тела при рождении с поправкой на срок беременности, недоношенность и рост в постнатальном периоде) способны влиять и на артериальную жесткость, и на регуляцию АД, определяемые PWV [23] или индексом прироста пульсовой волны (Aix) – другим, но более сложным маркером жесткости и центральной гемодинамики, а также общего периферического сопротивления [24].

В недавно проведенном в Австрии исследовании обнаружено, что эти факторы раннего возраста являются прогностическими копмонентами EVA у подростков (средний возраст 16 лет) [25]. Продолжается обсуждение в попытках выяснить, формируют ли генетические факторы основу связи между АГ у родителей и тем же признаком у их потомства (когда низкая масса тела является лишь маркером признака [26]), или более важную роль играют факторы окружающей среды, такие как рацион матери [27], калорийность пищи и образ жизни (курение, употребление алкоголя). Вероятно, генетические факторы формируют фоновую структуру, тогда как факторы окружающей среды играют модифицирующую роль (эпигенетики) для формирования фенотипа.

Сосудистое старение и головной мозг

АГ является достоверно установленным фактором риска инсульта и других цереброваскулярных заболеваний, таких как микроангиопатия и поражение белого вещества, часто обнаруживаемых у пожилых людей. Кроме того, артериальная жесткость может способствовать развитию этих патологических состояний различными путями [28, 29]. В частности, к ним относятся когнитивные нарушения и повышенный риск деменции у этих пациентов. Таким образом, АГ и EVA способны нанести популяции больший ущерб, чем это видно только из данных госпитальной статистики инсультов. Если когнитивные нарушения и деменция будут развиваться на несколько лет раньше, чем у людей без данных факторов риска, это будет оказывать существенное влияние на повседневную деятельность и независимость от ухода в стареющей популяции.

Лечение синдрома раннего сосудистого старения и артериальной гипертензии

Лечение EVA и АГ основано на требованиях к оптимизации образа жизни и коррекции общепринятых факторов риска, исходя из наилучших научных данных, что обозначено в европейских рекомендациях [20] и рекомендациях США [30]. В нескольких наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что антигипертензивная терапия, помимо снижения АД как такового, может уменьшить артериальную

Связи артериальной гипертензией и синдрома раннего сосудистого старения с артериальной жесткостью как основной характеристикой

Артериальная гипертензия может быть прогностическим фактором артериальной жесткости, но артериальная жесткость также может быть прогностическим фактором артериальной гипертензии
Изменения артериальной стенки, способствующие появлению жесткости, также сопровождаются ремоделированием и нарушением микроциркуляции, повышая общее периферическое сопротивление и артериальное давление
Ранний возраст может влиять и на сосудистую дисфункцию (артериальная жесткость), и на повышение артериального давления – это распространенный предвестник
Лечение артериальной гипертензии снизит степень артериальной жесткости, а новые противодиабетические препараты с благотворным влиянием на артериальную стенку способны снижать как офисное, так и амбулаторное артериальное давление

жесткость (PWV). В частности, наибольшее влияние в этом отношении оказывают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [31].

В недавнем исследовании SPRINT установлено, что в группе вмешательства расчетное значение PWV (ePWV) снижается в относительно большей степени, чем достигается интенсивный контроль АД [32]. Полученные результаты позволяют предположить, что в этом исследовании прогнозируемые исходы ePWV не зависят от показателей Фремингемской шкалы риска (в которую включено АД), что указывает на инкрементальную роль влияния маркеров аортальной жесткости на сердечно-сосудистый риск. Авторы сделали вывод, что лучшая выживаемость лиц, у которых параметры ePWV реагировали на антигипертензивное лечение независимо от снижения систолического АД, свидетельствует о роли маркеров аортальной жесткости в качестве целей эффективного лечения пациентов с АГ [32].

Окончательное доказательство удобства PWV в качестве стратификационного фактора и целевого показателя будет получено в исследовании SPARTE во Франции. В нем лица из группы риска были рандомизированы в группу, целью лечения которой является снижение PWV, либо в группу с обычными целями лечения, т.е. коррекции множественных факторов риска и контроля на основании руководств [33]. Исследование SPARTE проходит уже несколько лет.

Было продемонстрировано следующее: новые противодиабетические препараты, такие как ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозин, способны снижать как офисное, так и амбулаторное АД [34], а также дополнительно демонстрируют благотворное влияние на Aix (маркер аортальной дисфункции) у пациентов с СД 2-го типа [35].

Стремитесь определить защиту, а не только риск!

Совершенно новым аспектом изучения EVA является диаметрально противоположный взгляд на проблему и поиск факторов, защищающих от EVA, которые ассоциируются с нормальным (HVA) [36–38] и даже со сверхнормальным сосудистым старением (SUPERNOVA) [39]. Если такого рода защиту от сосудистого старения удастся определить и понять на основании усовершенствованного фенотипирования с использованием методов генетики и геномики, появится возможность для поиска новых мишеней протективной медикаментозной терапии.

Кроме того, существуют другие модели защиты, но они малопонятны. Например, удивительное отсутствие крупных осложнений у немногих пациентов с СД 1-го типа, стаж заболевания у которых превышает 40–50 лет [40–42]. Было бы интересно дополнительно изучить функцию сосудов и причину отсутствия гемодинамического старения у этих счастливчиков. [43].

Еще примером могут служить люди с ожирением, которые не госпитализировались десятилетиями в среднем возрасте, несмотря на факторы риска и лекарственную терапию [44, 45]. Состояние некоторых из них в каком-то смысле можно было бы охарактеризовать как дородность или «здоровую полноту», что позволяет им справиться с ожирением и его рисками. Хотя ожирение тоже является достоверным фактором риска развития СД 2-го типа, у многих из этих «метаболически здоровых людей с ожирением» СД не развивается. Даже если не учитывать, что они могут быть защищены от осложнений в долгосрочной перспективе, такие люди могут пользоваться преимуществом в виде отсрочки развития осложнений на существенное время.

Заключение

Таким образом, концепция EVA обогатила междисциплинарную исследовательскую деятельность по поиску новых механизмов развития риска ССЗ [46], а также вдохновила исследователей на изыскание новых мишеней для дальнейшего снижения риска ССЗ, помимо используемых алгоритмами контроля традиционных факторов риска. Опробирован скрининг EVA на основании измерений, предлагаемых для выполнения пациентам в аптеках [47], и, судя по результатам, он выполним. Самые последние разработки сконцентрированы на состояниях, обратных EVA, а именно на нормальном (HVA) и даже сверхнормальном сосудистом старении (SUPERNOVA), с целью пониманию механизмов защиты сосудов и поиска новых мишеней для лечения.

Вклад авторов. Автор подтверждает, что он является единственным исполнителем этой работы и одобрил ее публикацию.

Финансирование. Настоящий обзор проведен при поддержке грантов Шведского научно-исследовательского совета (грант № 521–2013–2756) и Фонда сердца и легких (грант № 2015–0427), выданных PN.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что исследование проходило без каких-либо финансовых взаимосвязей, которые можно было бы интерпретировать как потенциальный источник конфликта интересов.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Нильссон Питер М. (Peter M. Nilsson) – Университетская клиника Skåne, Университет Лунда, Мальмё, Швеция
E-mail: peter.nilsson@med.lu.se

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., Boutouyrie P., Burger D., Chirinos J.A., et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Lancet. 2016; 388: 2665–712. DOI: https://doi.org/10.1016/S 0140-6736(16)31134-5

2. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640–5. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

3. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2005; 48: 1684–99. DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-005-1876-2

4. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4: 547–52. DOI: https://doi.org/10.2147/VHRM.S 1094

5. Nilsson P.M., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. J Hypertens. 2008; 26: 1049–57. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e

6. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V., Brodmann M., Cífková R., Cosentino F., et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015; 241: 507–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007

7. Salvi P., Scalise F., Rovina M., Moretti F., Salvi L., Grillo A., et al. Noninvasive estimation of aortic stiffness through different approaches. Hypertension. 2019; 74: 117–29. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12853

8. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension. 2009; 54: 3–10. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114

9. Gottsäter M., Östling G., Persson M., Engström G., Melander O., Nilsson P.M. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. J Hypertens. 2015; 33: 957–65. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000520

10. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. Hypertension. 2017; 70: 660–7. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802

11. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA. 2012; 308: 875–81. DOI: https://doi.org/10.1001/2012.jama.10503

12. AlGhatrif M., Strait J.B., Morrell C.H., Canepa M., Wright J., Elango P., et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013; 62: 934–41. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445

13. Muhammad I.F., Borné Y., Östling G., Kennbäck C., Gottsäter M., Persson M., et al. Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2017; 40: 1739–45. DOI: https://doi.org/10.2337/dc17-1071

14. Gottsäter M., Hindy G., Orho-Melander M., Nilsson P.M., Melander O. A genetic risk score for fasting plasma glucose is independently associated with arterial stiffness: a Mendelian randomization study. J Hypertens. 2018; 36: 809–14. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001646

15. Cunha P.G., Boutouyrie P., Nilsson P.M., Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. Curr Hypertens Rev. 2017; 13: 8–15. DOI: https://doi.org/10.2174/1573402113666170413094319

16. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values". Eur Heart J. 2010; 31: 2338–50. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165

17. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 1318–27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061

18. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S.G., Benjamin E.J., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 636–46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063

19. Zhong Q., Hu M.J., Cui Y.J., Liang L., Zhou M.M., Yang Y.W., et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. Angiology. 2018; 69: 617–29. DOI: https://doi.org/10.1177/0003319717742544

20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018; 36: 1953–2041. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940

21. Zanoli L., Rastelli S., Granata A., Inserra G., Empana J.P., Boutouyrie P., et al. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2016; 34: 822–9. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000867

22. Lacolley P., Regnault V., Segers P., Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. Physiol Rev. 2017; 97: 1555–617. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2017

23. Visentin S., Grumolato F., Nardelli G.B., Di Camillo B., Grisan E., Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. Atherosclerosis. 2014; 237: 391–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014. 09.027

24. Sperling J., Nilsson P.M. Does early life programming influence arterial stiffness and central hemodynamics in adulthood? J Hypertens. 2020; 38: 481–8. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002292

25. Stock K., Schmid A., Griesmaier E., Gande N., Hochmayr C., Knoflach M., et al. The impact of being born preterm or small for gestational age on early vascular aging in adolescents. J Pediatr. 2018; 201: 49–54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.056

26. Warrington N.M., Beaumont R.N., Horikoshi M., Day F.R., Helgeland O., Laurin C., et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. Nat Genet. 2019; 51: 804–14. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-019-0403-1

27. Symonds M.E., Stephenson T., Budge H. Early determinants of cardiovascular disease: the role of early diet in later blood pressure control. Am J Clin Nutr. 2009; 89: 1518S-22S. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27113F

28. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J., Gronenschild E.H., Fuss-Lejeune M.M., Hofman P.A., et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. Hypertension. 2008; 52: 1120–6. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119024

29. Savoia C., Battistoni A., Calvez V., Cesario V., Montefusco G., Filippini A. Microvascular alterations in hypertension and vascular aging. Curr Hypertens Rev. 2017; 13: 16–23. DOI: https://doi.org/10.2174/1573402113666170505115010

30. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 140: e563–95. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677

31. Ong K.T., Delerme S., Pannier B., Safar M.E., Benetos A., Laurent S., et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens. 2011; 29: 1034–42. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328346a583

32. Vlachopoulos C., Terentes-Printzios D., Laurent S., Nilsson P.M., Protogerou A.D., Aznaouridis K., et al. Association of estimated pulse wave velocity with survival: a secondary analysis of SPRINT. JAMA Netw Open. 2019; 2: e1912831. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12831

33. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. Lancet. 2012; 380: 591–600. DOI: https://doi.org/10.1016/S 0140-6736(12)60825-3

34. Mancia G., Cannon C.P., Tikkanen I., Zeller C., Ley L., Woerle H.J., et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. Hypertension. 2016; 68: 1355–64. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07703

35. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C., et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 1180–93. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12572

36. Niiranen T.J., Lyass A., Larson M.G., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2017; 70: 267–74. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026

37. Nilsson P.M., Laurent S., Cunha P.G., Olsen M.H., Rietzschel E., Franco O.H., et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery Research Consortium. J Hypertens. 2018; 36: 2340–9. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001824

38. Ji H., Teliewubai J., Lu Y., Xiong J., Yu S., Chi C., et al. Vascular aging and preclinical target organ damage in community-dwelling elderly: the Northern Shanghai Study. J Hypertens. 2018; 36: 1391–8. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001692

39. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., Lacolley P., Nilsson P.M. Concept of extremes in vascular aging. Hypertension. 2019; 74: 218–28. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655

40. Bain S.C., Gill G.V., Dyer P.H., Jones A.F., Murphy M., Jones K.E., et al. Characteristics of Type 1 diabetes of over 50 year's duration (the Golden Years Cohort). Diabet Med. 2003; 20: 808–11. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01029.x

41. Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D., Asztalos B.F., Schaefer E.J., Sell D.R., et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the Joslin 50-year medalist study. Diabetes Care. 2011; 34: 968–74. DOI: https://doi.org/10.2337/dc10-1675

42. Adamsson Eryd S., Svensson A.M., Franzén S., Eliasson B., Nilsson P.M., Gudbjörnsdottir S. Risk of future microvascular and macrovascular disease in people with Type 1 diabetes of very long duration: a national study with 10-year follow-up. Diabet Med. 2017; 34: 411–8. DOI: https://doi.org/10.1111/dme.13266

43. Nilsson P.M. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). Aging Dis. 2014; 5: 109–13. DOI: https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500109

44. Tremmel M., Lyssenko V., Zöller B., Engström G., Magnusson M., Melander O., et al. Characteristics and prognosis of healthy severe obesity (HSO) subjects – The Malmo Preventive Project. Obes Med. 2018; 11: 6–12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.obmed.2018.06.005

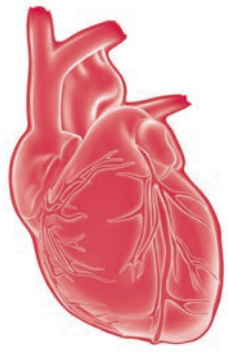
45. Korduner J., Bachus E., Jujic A., Magnusson M., Nilsson P.M. Metabolically Healthy Obesity (MHO) in the Malmö Diet Cancer Study – epidemiology and prospective risks. Obes Res Clin Pract. 2019; 13: 548–54. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0079

46. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kotsis V., Narkiewicz K., Parati G., et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. J Hypertens. 2013; 31: 1517–26. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328361e4bd

47. Danninger K., Hafez A., Binder R.K., Aichberger M., Hametner B., Wassertheurer S., et al. High prevalence of hypertension and early vascular aging: a screening program in pharmacies in Upper Austria. J Hum Hypertens. 2020; 34: 326–34. DOI: https://doi.org/10.1038/s41371-019-0222-y

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Множественные осложнения неконтролируемого сахарного диабета 1 типа



Останина Н.Г.[1], **Сережина Е.К.**[2, 3], **Обрезан А.Г.**[2, 3], **Олесова В.М.**[3]

[1] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Александровская больница», 193312, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр», 191186, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1), в отличие от пациентов с СД 2-го типа (СД2), отмечается более ранний возраст начала заболевания, поэтому уже к 40 годам они имеют длительный анамнез заболевания с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Отметим, что хроническая болезнь почек (ХБП) регистрируется у 30–40% таких больных. При СД1, сопровождающемся устойчивой и преходящей микроальбуминурией, а также макроальбуминурией, повышается риск развития сердечно-сосудистых событий. Следовательно, пациенты с СД1 и ХБП независимо от их возраста нуждаются в более тщательном и раннем (по сравнению с пациентами с СД2) скрининге сердечно-сосудистых заболеваний в целом (в том числе хронической сердечной недостаточности). Приведенный нами клинический случай подтверждает вышесказанное.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; хроническая болезнь почек; нефропатия; полиневропатия; отечно-асцитический синдром; хроническая сердечная недостаточность

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останина Н.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.Г., Олесова В.М. Множественные осложнения неконтролируемого сахарного диабета 1 типа // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 2. С. 57–62. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-57-62
Статья поступила в редакцию 03.04.2024. **Принята в печать** 10.07.2024.

Multiple complications of uncontrolled type 1 diabetes mellitus

Ostanina N.G.[1], *Serezhina E.K.*[2, 3], *Obrezan A.G.*[2, 3], *Olesova V.M.*[3]

[1] City Alexander Hospital, 193312, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Limited Liability Company "My Medical Center", 191186, St. Petersburg, Russian Federation
[3] St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Patients with type 1 diabetes mellitus (DM), unlike patients with type 2 DM, have an earlier age of the pathology onset and by the age of 40 have a long history of the disease with the development of micro- and macrovascular complications. It should be noted that chronic kidney disease (CKD) is registered in 30–40% of such patients. Type 1 DM is accompanied by persistent microalbuminuria, transient microalbuminuria, and macroalbuminuria, the risk of cardiovascular events increases. Therefore, patients with type 1 DM and CKD, regardless of their age, need more thorough and early (compared with patients with type 2 DM) screening of cardiovascular diseases in general (including chronic heart failure). The clinical case we have cited confirms the above.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; chronic kidney disease; nephropathy; polyneuropathy; edematous ascitic syndrome; chronic heart failure

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ostanina N.G., Serezhina E.K., Obrezan A.G., Olesova V.M. Multiple complications of uncontrolled type 1 diabetes mellitus. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (2): 57–62. DOI: https://doi.org/10.33029/2309-1908-2024-12-2-57-62 (in Russian)
Received 03.04.2024. **Accepted for publication** 10.07.2024.

В прошлом самой частой причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН) был гломерулонефрит, сейчас основными причинами данной патологии стали сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия.

В настоящее время СД является одной из самых значимых проблем мирового здравоохранения. Темпы распространения СД приобретают характер пандемии. По данным национального регистра больных СД, на 1 января 2022 г. в Российской Федерации общая численность таких пациентов составляет 3,35% всего населения, и эти показатели неуклонно увеличиваются [1].

В структуре заболеваемости СД 92,3% приходится на долю СД 2-го типа (СД2), 5,6% – на долю СД 1-го типа (СД1) [1]. И, как следует ожидать, при росте распространенности СД неуклонно растет и число осложнений, связанных с ним. Также необходимо отметить, что у пациентов с СД1, в отличие от пациентов с СД2, отмечается более ранний возраст начала заболевания, и уже к 40 годам они имеют длительный анамнез заболевания с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Таким образом, больные СД1 уже в молодом возрасте могут иметь инвалидность, что значительно снижает качество и продолжительность их жизни, а в контексте социума ощутимо ограничивает их профессиональную сферу в наиболее продуктивном возрасте.

Хроническая болезнь почек (ХБП) регистрируется у 30–40% больных с СД1 [2]. Данные Федерального регистра сахарного диабета на 1 января 2023 г. указывают на то, что при наличии ХБП у пациентов с СД1 частота развития патологии составляет 22,8% [1]. Кроме того, за 2010–2022 гг. распространенность ХБП у взрослых пациентов с СД1 увеличилась в 1,3 раза на фоне стабилизации/снижения частоты других осложнений СД. Авторы регистра связывают это с улучшением диагностики поражения почек на ранних стадиях и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Тем не менее пожизненный риск заболевания почек у пациентов с СД1 составляет 50–70% [3].

Клинический случай развития хронической болезни почек стадии 4 у больного сахарным диабетом 1 типа

Пациент В., 29 лет, история болезни № 24263, был доставлен в СПб ГБУЗ «Александровская больница» 05.202X с диагнозом «сахарный диабет 1-го типа, разрегулированный. Отечно-асцитический синдром». Пациент предъявлял жалобы на нарастание отеков и одышки на протяжении последних 4 дней, с трудом передвигается. Согласно данным анамнеза, СД страдает с 9 лет, постоянно получает инсулин.

Данные физикального обследования

Состояние средней тяжести, легкий цианоз губ, телосложение правильное, питание пониженное (рост – 180 см, масса тела – 70 кг). Пульс ритмичный, 100 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости расширены в обе стороны. Оба тона сердца приглушены. Шумы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Перкуторно притупление ниже III ребра с обеих сторон, там же дыхание ослабленное, незвучные влажные хрипы. Живот немного увеличен в объеме за счет асцита. Печень не выступает из-под реберной дуги. Рыхлые отеки до верхних третей голеней.

Больной был осмотрен эндокринологом, кардиологом и нефрологом.

Результаты лабораторных исследований

Клинический анализ крови в норме. В общем анализе мочи отмечаются протеинурия (белок – 1 г/л) и глюкозурия (глюкоза – 5,5 ммоль/л). Данные биохимических исследований крови и их интерпретация представлены в таблице.

Результаты инструментальных исследований

Выполнены электрокардиограмма (ЭКГ) и обзорные рентгенограммы органов грудной клетки (ОГК), их результаты представлены на рис. 1–4.

Данные биохимических исследований крови и их интерпретация

Параметр	Значение	Интерпретация
Общий белок	47 г/л	Снижен
Альбумин	28 г/л	Снижен
Глюкоза	14 ммоль/л	Повышена
Креатинин	315 ммоль/л	Повышен
Международное нормализованное отношение	1,22	Норма
D-димер	2,25 мкг/мл	Кратное повышение
Калий	5,1 ммоль/л	Верхняя граница нормы
Общий холестерин	4,63 ммоль/л	Норма
Триглицериды	0,74 ммоль/л	Норма
Липопротеины низкой плотности	2,59 ммоль/л	Норма
Высокочувствительный тропонин I	188,2 пг/мл	Кратно повышен

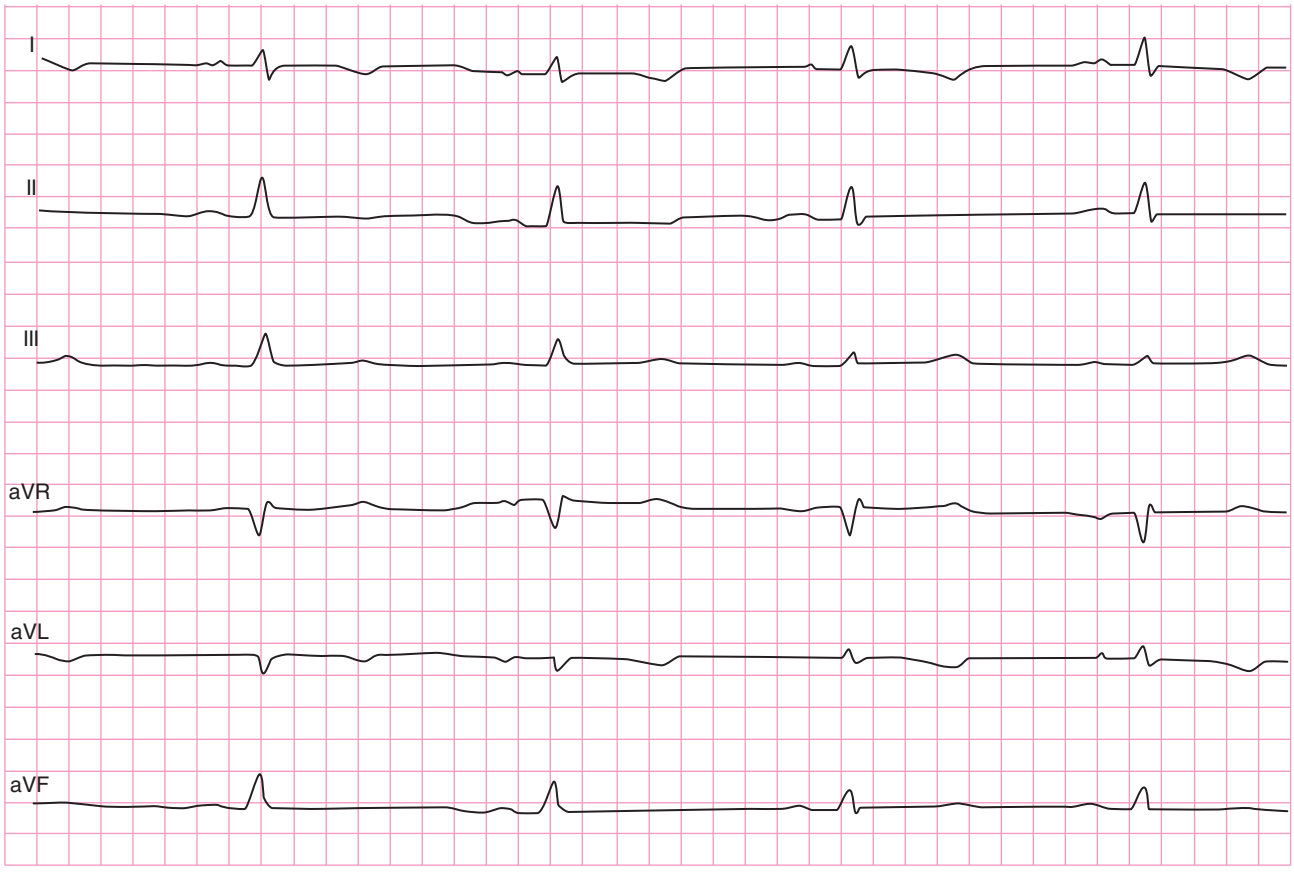


Рис. 1. Электрокардиограмма: отведения I–aVF

Согласно полученным данным обзорных рентгенограмм ОГК, отмечается плевральный выпот до передних отрезков III ребер с обеих сторон, сосудистое полнокровие.

Результаты эхокардиографии

Левое предсердие (ЛП) – 41 мм, объем ЛП – 56 мл, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 50 мм, конечный диастолический объем ЛЖ – 120 мл, конечный систолический размер ЛЖ – 38 мм, конечный систолический объем ЛЖ – 98 мл, задняя стенка ЛЖ – 11 мм, межжелудочковая перегородка – 11 мм, фракция выброса ЛЖ – 18%, систолическое давление в легочной артерии – 38 мм рт.ст.

Заключение эхокардиографии: умеренная дилатация полости ЛП. Миокард желудочков не утолщен, диффузно гипокинетичен. Глобальная сократимость ЛЖ значительно снижена. Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по ригидному типу. Аорта не расширена, стенки уплотнены. Аортальный клапан трехстворчатый, полулуния без особенностей, раскрытие достаточное. Створки митрального клапана повышенной эхогенности, движение разнонаправленное. Митральная регургитация I. Створки трикуспидального клапана не изменены. Трикуспидальная регургитация 1–2. Нижняя полая вена не расширена, спадается на вдохе >50%. Незначительное количество жидкости в полости перикарда (до 6 мм), межпредсердная перегородка истончена в средней трети. Лоцируется шунтирование кровотока из левого в правое предсердие диаметром 2–2,5 мм (дефект межпредсердной перегородки).

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек: свободная жидкость в брюшной и обеих плевральных полостях, неоднородность паренхимы обеих почек.

Выполнены торакоцентез, дренирование правой плевральной полости, получено 2 л прозрачной светлой жидкости. На рентгенограмме уменьшился объем плеврального выпота с обеих сторон. Справа сохраняется по междолевым границам, слева – до переднего отрезка V ребра.

Цитологическое описание: белковая субстанция, пласты пролиферирующих мезотелиальных клеток с дегенеративными и дистрофическими изменениями, лейкоциты, эритроциты. Атипичных клеток нет. Отрицательный в отношении злокачественности образец NFM/TIS 2.

Через 2 дня после торакоцентеза выполнена коронароангиогафия. У больного сбалансированный тип коронарного кровообращения, коронарные артерии без гемодинамически значимого поражения и без нарушения перфузии миокарда.

Диагноз

Основной: СД1. Целевой уровень HbA1c <7,0%.

Осложнения: диабетическая дистальная полиневропатия нижних конечностей. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С4 (скорость клубочковой фильтрации – 16 мл/мин). Суточная потеря белка – 4,6 г. Диабетическая кардиомиопатия.

Диабетическая пролиферативная ретинопатия. Диабетическая катаракта.

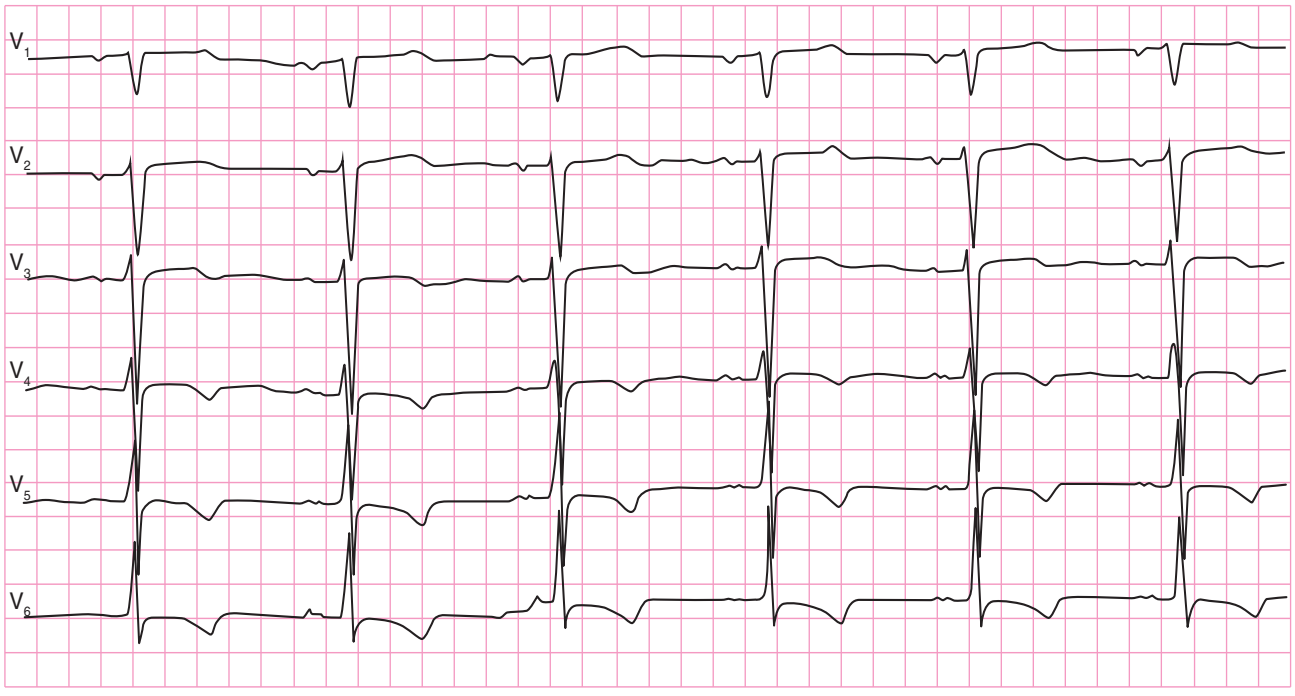


Рис 2. Электрокардиограмма: отведения V_1–V_6

Рис. 3. Переднезадняя обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

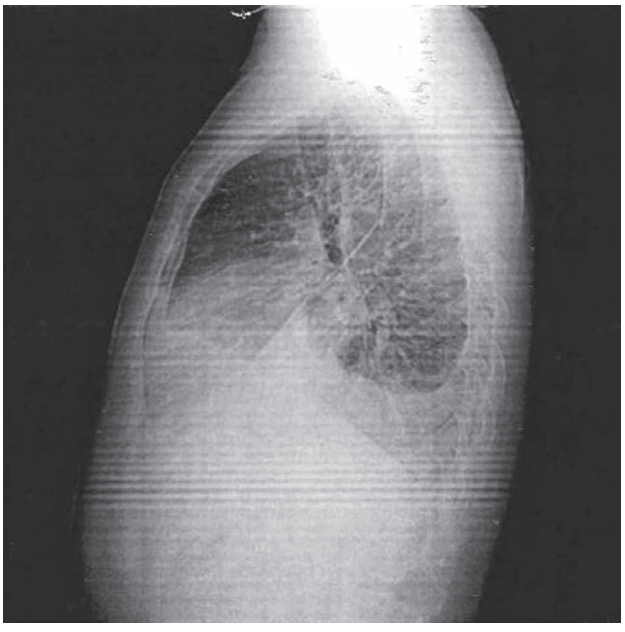


Рис. 4. Боковая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки

Хроническая сердечная недостаточность III степени III функционального класса.

Отечно-асцитический синдром.

Сопутствующий: Дефект межпредсердной перегородки.

Терапия

Больной получал инфузионную терапию, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, β-адреноблокаторы, инсулин.

Состояние в динамике

Отмечено улучшение состояния в динамике. После 5 дней терапии на контрольных рентгенограммах ОГК в прямой и правой боковой проекции отмечается нормализация легочного рисунка. Корни не расширены, структурны. Минимальное количество жидкости в правом синусе. Уменьшение размеров сердечной тени.

Через 13 дней после госпитализации: креатинин – 230 ммоль/л, суточная потеря белка – 4,6 г.

Больной выписан через 13 дней после госпитализации с рекомендацией продолжать терапию: инсулин Туджео 10 ед вечером подкожно, инсулин РинЛиз перед едой по уровню глюкозы, бисопролол – 5 мг, лозартан 50 мг 2 раза в сутки, торасемид – 10 мг.

Выполнить анализы: антинуклеарный фактор, антитела к двухцепочечной ДНК, С3- и С4-комплемент, парапротеины

сыворотки. Направление на консультацию в нефрологический центр с результатами анализов.

Обсуждение

Необходимо обратить внимание на то, что патология почек при СД1 может развиться уже через 10–12 лет после начала заболевания, и это подтверждается различными исследованиями [2, 4, 5]. При дебюте СД1 в 11–20 лет наблюдается максимальная частота обнаружения ХБП, это может быть связано с гормональной перестройкой молодого организма и патологическим влиянием данного процесса на почки [6].

Кроме того, максимальная частота ХБП в этом возрасте может быть ассоциирована с недостаточным гликемическим контролем, в том числе из-за особенностей поведения в подростковом возрасте (пациенты хуже соблюдают режим приема препаратов), что подтверждается и другими исследованиями [2]. Так, в шведском исследовании было показано, что при начале СД1 в 10–19 лет частота выявления терминальной ХПН была выше, чем при дебюте СД1 у более младших пациентов [7].

В исследовании DCCT/EDIC также было показано, что длительная гипергликемия повышает риск альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. В исследовании ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России у пациентов с длительным течением СД1 и почти у 90% больных выявлена та или иная степень нарушения почечной функции [2]. Следовательно, достижение адекватного гликемического контроля является важнейшим фактором для предупреждения развития поражения почек и замедления прогрессирования ХБП при СД1. И эти трудности в какой-то мере могут быть преодолены более широким внедрением инсулиновых помп и средств для самоконтроля, качественными препаратами инсулина, трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы и т.д.

Известно, что ХБП на любой стадии доказанно и значимо повышает риск сердечно-сосудистой смертности во всех возрастных группа при обоих типах СД [9, 10]. 27-летнее наблюдение DCCT/EDIC показало, что при СД1, сопровождающемся устойчивой или преходящей микроальбуминурией и макроальбуминурией, повышается риск сердечно-сосудистых событий [8]. Следовательно, пациенты с СД1 и ХБП независимо от их возраста нуждаются в более тщательном и раннем (по сравнению с пациентами с СД2) скрининге сердечно-сосудистых заболеваний в целом (в том числе хронической сердечной недостаточности).

Следует отметить, что, несмотря на определенные успехи в лечении пациентов с СД1, необходимы новые препараты для их ведения. Некоторые лекарственные средства, активно применяющиеся и отлично зарекомендовавшие себя для лечения пациентов с ХБП и СД2, например ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГТ-2), возможно, могут быть потенциально полезны и для пациентов с СД1 и ХБП, но на данный момент в российских инструкциях этих препаратов такое показание, как СД1, отсутствует.

В зарубежной литературе есть некоторые работы, изучающие безопасность и эффективность применения ИНГТ-2 у пациентов с СД1. Например, было выполнено несколько исследований по применению дапаглифлозина, в основном показывающих положительное влияние препарата у данной категории пациентов (особенно с ожирением) на гликемический профиль, контроль АД, глюкозурию [18–20]. Кроме того, были отмечены возможные ренопротективные эффекты дапаглифлозина у пациентов с СД1 типа и альбуминурией [21]. Однако был показан повышенный риск развития диабетического кетоацидоза при некоторых дозировках, особенно у пациентов с низкой массой тела; тяжелая гипогликемия встречалась редко, но чаще возникали инфекции мочевыводящих путей [22].

Исследования по эмпаглифлозину тоже показали улучшение гликемического контроля и снижение массы тела, но при некоторых дозировках препарата повышалась частота гипогликемии (особенно у женщин и при наличии инсулиновой помпы), инфекции мочевыводящих путей тоже выявлялись у этих пациентов чаще [23].

По применению сотаглифлозина также были получены данные, указывающие на улучшение гликемического профиля и снижение массы тела, но было выявлено повышение риска развития диабетического кетоацидоза [24], и данный препарат не получил одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами, лекарственными препаратами и косметическими средствами США (Food and Drug Administration, FDA) для использования у пациентов с СД1. Необходимо дальнейшее изучение профиля безопасности и эффективности препаратов этой группы у пациентов с СД1.

Таким образом, пациенты с СД1 и ХБП нуждаются в более внимательном и тщательном наблюдении, а также требуют более агрессивного медикаментозного вмешательства как для профилактики, так и для предотвращения прогрессирования ХБП и других осложнений независимо от их возраста, чем это принято в стандартной общетерапевтической практике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Останина Нина Григорьевна (Nina G. Ostanina) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ; врач-кардиолог СПб ГБУЗ «Александровская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9880-2209

Сережина Елена Константиновна (Elena K. Serezhina)* – врач-кардиолог ООО «ММЦ», ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4239-9550

* *Автор для корреспонденции.*

Обрезан Андрей Григорьевич (Andrey G. Obrezan) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ; главный врач, заместитель генерального директора ООО «ММЦ», Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: obrezan1@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6115-7923
Олесова Валерия Михайловна (Valeria M. Olesova) – ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: essew@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-6657-7695

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123.
2. Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Северина А.С., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Шамхалова М.Ш. и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 6. С. 504–514.
3. Costacou T., Orchard T.J. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, and calendar year at onset // Diabetes Care. 2018. Vol. 41, N 3. P. 426–433.
4. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации: данные Федерального регистра сахарного диабета, динамика 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 5. С. 404–417.
5. Sun J., Wang C., Zhao M. et al. Childhood diabetes mellitus and early-onset kidney diseases later in life: a nationwide population-based matched cohort study // BMC Med. 2022. Vol. 20, N 1. P. 428.
6. de Boer I.H., Khunti R., Sadusky T. et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2022. Vol. 102, N 5. P. 974–989.
7. Toppe C., Mollsten A., Waernbaum I. et al. Decreasing cumulative incidence of end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes in Sweden: a 38-year prospective nationwide study // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, N 1. P. 27–31.
8. de Boer I.H., Gao X., Cleary P.A. et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study // Clin. J. Am. Soc. Nephol. 2016. Vol. 11, N 11. P. 1969–1977.
9. Викулова О.К., Елфимова А.Р., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом // Consillium Medicum. 2022.Т. 24, № 4. С. 224–233.
10. Perkins B.A., Bebu I., de Boer I.H. et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for kidney disease in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, N 5. P. 883–890.
11. Biester T., Aschemeier B., Fath M. et al. Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion, and ß-hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth type 1 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19, N 11. P. 1635–1639. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12975
12. Henry R., Rosenstock J., Edelman S. et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 3. P. 412–419.
13. Tamez H., Garza L. et al. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus // J. Diabetes Metab. Disord. 2015. Vol. 14. P. 78.
14. Groop P.H., Danona P., Phillip M., Gillard P., Edelman S., et al. Effect dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomized controlled trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8, N 10. P. 845–854.
15. Yingying Y., Hui P., Bo W. et al. Efficacy and safety of SGL2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Chin. Med. Sci. 2017. Vol. 32, N 1. P. 22–24.
16. Rosenstock J., Marquard J., Laffel L. et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials // Diabetes Care. 2018. Vol. 41, N 12. P. 2560–2569.
17. Tucker M.E. FDA turns down sotagliflozin for type 1 diabetes [Electronic resource]. Medscape. 2019 March 22. URL: https://www.medscape.com/viewarticle/910851?form=fpf (date of access May 21, 2024).

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (2): 104–23. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13035 (in Russian)
2. Evloeva M.I., Arutyunova M.S., Severina A.S., Trubitsyna N.P., Zaytseva N.V., Shamkhalova M.S., et al. Chronic kidney disease in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (6): 504–14. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13108 (in Russian)
3. Costacou T., Orchard T.J. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, and calendar year at onset. Diabetes Care. 2018; 41 (3): 426–33.
4. Shamkhalova M.S., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shestakova M.V., Dedov I.I., et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (5): 404–17. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13090 (in Russian)
5. Sun J., Wang C., Zhao M., et al. Childhood diabetes mellitus and early-onset kidney diseases later in life: a nationwide population-based matched cohort study. BMC Med. 2022; 20 (1): 428.
6. de Boer I.H., Khunti R., Sadusky T., et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2022; 102 (5): 974–89.
7. Toppe C., Mollsten A., Waernbaum I., et al. Decreasing cumulative incidence of end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes in Sweden: a 38-year prospective nationwide study. Diabetes Care. 2019; 42 (1): 27–31.
8. de Boer I.H., Gao X., Cleary P.A., et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. Clin J Am Soc Nephol. 2016; 11 (11): 1969–77.
9. Vikulova O.K., Elfimova A.R., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. Chronic kidney disease risk calculator: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus. Consillium Medicum. 2022; 24 (4): 224–33. (in Russian)
10. Perkins B.A., Bebu I., de Boer I.H., et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for kidney disease in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (5): 883–90.
11. Biester T., Aschemeier B., Fath M., et al. Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion, and ß-hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (11): 1635–9. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12975
12. Henry R., Rosenstock J., Edelman S., et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care. 2015; 38 (3): 412–9.
13. Tamez H., Garza L., et al. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Metab Disord. 2015; 14: 78.
14. Groop P.H., Danona P., Phillip M., Gillard P., Edelman S., et al. Effect dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomized controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (10): 845–54.
15. Yingying Y., Hui P., Bo W., et al. Efficacy and safety of SGL2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med Sci. 2017; 32 (1): 22–4.
16. Rosenstock J., Marquard J., Laffel L., et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. Diabetes Care. 2018; 41 (12): 2560–9.
17. Tucker M.E. FDA turns down sotagliflozin for type 1 diabetes [Electronic resource] // Medscape. 2019 March 22. URL: https://www.medscape.com/viewarticle/910851?form=fpf (date of access May 21, 2024).

Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию тестовые задания для самоконтроля с одним вариантом правильного ответа. Ответы будут опубликованы в следующем номере журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» (№ 3, 2024) и на сайте журнала https://cardiology-joumal.ru.

1. Нежелательное повышение уровня триглицеридов в плазме крови наблюдается при лечении гиперлипидемии:
А) колестиполом;
Б) аторвастатином;
В) фенофибратом;
Г) эндурацином.

2. Тромбоэндокардит при инфаркте миокарда чаще развивается при:
А) синдроме Дресслера;
Б) желудочковых нарушениях ритма;
В) развитии аневризмы левого желудочка;
Г) чрезмерно ранней активизации больных.

3. Максимальное снижение уровня триглицеридов наблюдается при лечении:
А) эзетимибом;
Б) фенофибратом;
В) колестиполом;
Г) аторвастатином.

4. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты способны снизить в плазме крови уровень:
А) общего холестерина;
Б) липопротеидов (а);
В) триглицеридов;
Г) липопротеидов низкой плотности.

5. Показанием к применению гепарина является:
А) гипертонический криз, осложненный отеком легких;
Б) расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты;
В) тромбоэмболия легочной артерии;
Г) желудочковая аритмия.

6. Препаратом, аритмогенность которого увеличивается после перенесенного инфаркта миокарда, является:
А) этацизин;
Б) верапамил;
В) метопролол;
Г) дилтиазем.

7. Абсолютным противопоказанием к приему секвестрантов желчных кислот является:
А) жировой гепатоз;
Б) беременность или кормление грудью;
В) детский возраст до 10 лет;
Г) выраженная триглицеридемия.

8. Стресс-ЭхоКГ миокарда имеет наибольшую ценность при:
А) оценке жизнеспособности миокарда;
Б) диагностике инфаркта миокарда;
В) анализе нарушений атриовентрикулярной проводимости;
Г) анализе нарушений синоаурикулярной проводимости.

9. Методом выбора для визуализации некомпактного миокарда является:
А) чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ);
Б) стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой;
В) магнитно-резонансная томография;
Г) стресс-ЭхоКГ с малыми дозами добутамина.

10. К факторам риска, кратно увеличивающим риск возникновения фибрилляции предсердий, относят:
А) метаболический синдром, стресс;
Б) хроническую болезнь почек, курение, возраст;
В) алкоголь, артериальную гипертензию, сахарный диабет;
Г) алкоголь, сахарный диабет, ожирение.

11. Минимальной эффективной дозой ω-3 полиненасыщенных жирных кислот для снижения повышенного уровня триглицеридов является ____мг/сут:
А) 100;
Б) 200;
В) 500;
Г) 1000.

12. Определение индекса коронарного кальция, проведение неинвазивной коронарографии и шунтографии возможно при:
А) чреспищеводной ЭхоКГ;
Б) перфузионной стресс-сцинтиграфиии миокарда;
В) мультиспиральной компьютерной коронарографии;
Г) позиционно-эмиссионной томографии.

13. Наиболее частым фенотипическим проявлением семейной (наследственной) гипертриглицеридемии и хиломикронемии является:
А) ксантоматоз сухожилий;
Б) ксантелазм век;
В) эруптивный ксантоматоз кожи;
Г) липоидная дуга роговицы.

14. Осложнением атеросклероза аорты является:
А) инфаркт миокарда;
Б) тромбоэмболия легочной артерии;
В) аневризма;
Г) инфаркт головного мозга.

15. Уровень белка АПО-В-100 отражает в крови количество:
А) только липопротеидов очень низкой плотности;
Б) только липопротеидов (а);
В) всех атерогенных частиц;
Г) только липопротеидов низкой плотности.

16. Усиленное развитие атеросклероза характерно для:
А) гипертрофической кардиомиопатии;
Б) сахарного диабета;
В) гипертиреоза;
Г) онкологических заболеваний.

17. При метаболическом синдроме классическим отклонением в липидограмме является повышение уровня:
А) липопротеинов очень низкой плотности;
Б) липопротеинов низкой плотности;
В) триглицеридов;
Г) липопротеинов очень высокой плотности.

16. Абсолютным противопоказанием к проведению суточного мониторирования артериального давления является:
А) ортостатическая гипотензия;
Б) тромбоцитопатия;
В) нарушения ритма сердца;
Г) гипертермия.

17. Показанием к назначению спиронолактона выступает:
А) хроническая сердечная недостаточность;
Б) отек легких при остром инфаркте миокарда;
В) купирование осложненного гипертонического криза;
Г) тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

18. Для гиперкалиемии характерно:
А) возникновение волны ε;
Б) удлинение интервала *Q–T*;
В) расширение комплекса *QRS*;
Г) инверсия зубца *T*.

19. Препаратом выбора при лечении лиц с артериальной гипертензией и повышенным уровнем мочевой кислоты является:
А) лозартан;
Б) адеметионин;
В) симвастатин;
Г) аторвастатин.

20. Изолированная систолическая гипертония характерна для:
А) аортального стеноза;
Б) аортальной недостаточности;
В) митральной недостаточности;
Г) митрального стеноза.

Ответы на клинические тестовые задания, опубликованные в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» № 1, 2024

1А	2Г	3Г	4В	5А	6Б	7В	8Б	9А	10Б
11В	12Г	13Б	14В	15Б	16А	17Б	18Г	19А	20Г

КОМБИНАЦИЯ УМЕРЕННО ИНТЕНСИВНОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЭЗЕТИМИБОМ В СРАВНЕНИИ С МОНОТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ В РЕЖИМЕ ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ RACING

DOI: https://doi.org/10.1111/dom.15374

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; эзетимиб; метаболический синдром; статин

Источник: Lee Y.J., Lee S.H., You S.C., Lee Y.H., Lee S.J., Hong S.J., Ahn C.M., Kim B.K., Ko Y.G., Choi D., Hong M.K., Jang Y., Kim J.S. Moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with metabolic syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease: A post-hoc analysis of the RACING trial. Diabetes Obes Metab. 2024; 26 (3): 829–39.

PMID: 37994242

Цель – оценить безопасность и эффективность комбинации умеренных доз статинов с терапией эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами в режиме высокой интенсивности у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием.

Материал и методы. В этом ретроспективном анализе подгрупп исследования RACING пациентов анализировали на основании наличия у них МС. МС определяли как синдром, отвечающий минимум трем из пяти следующих критериев: (а) увеличенная окружность талии; (б) повышенный уровень триглицеридов; (в) снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности; (г) повышенное артериальное давление и (д) повышенный уровень глюкозы натощак. Основным исходом был совокупный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за 3 года, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события или нефатальные случаи инсульта.

Результаты. Из 3780 пациентов, включенных в исследование RACING, у 1703 (45,1%) на исходном уровне был МС. Частота достижения основного исхода составила 10,1% у пациентов с МС, получавших комбинированную терапию эзетимибом, и 10,3% у пациентов с МС, получавших монотерапию статинами в режиме высокой интенсивности (отношение рисков 0,97; 95% доверительный интервал 0,72–1,32; p=0,868). При применении комбинированной терапии с эзетимибом наблюдались более низкие показатели отмены препарата или снижения дозы вследствие непереносимости (3,9 против 8,0%; p<0,001) и более низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (57 против 65 мг/дл; p<0,001) по сравнению с применением монотерапии статинами в режиме высокой интенсивности. Кроме того, частота случаев впервые выявленного диабета составила 18,5 и 19,1% в каждой группе (p=0,822). В общей популяции не было выявлено значимого взаимодействия между МС и терапией в отношении исходов исследования.

Заключение. У пациентов с МС и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием комбинированная терапия статинами в режиме умеренной интенсивности в сочетании с эзетимибом имела сопоставимое благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при сравнении с монотерапией статинами в режиме высокой интенсивности. При этом при комбинированной терапии с эзетимибом наблюдалось снижение непереносимости препарата и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, но между группами не было заметных различий в отношении частоты случаев впервые выявленного диабета.

© 2023 John Wiley & Sons Ltd.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА СТРУКТУРНО И ФУНКЦИОНАЛЬНО ИЗМЕНЕННЫЙ МИОКАРД У ЛЮДЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

DOI: https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad380

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; интенсивное вмешательство по изменению образа жизни; средиземноморская диета; метаболический синдром; ожирение

Цели – оценить влияние интенсивного вмешательства по изменению образа жизни на структурно и функционально измененный миокард у людей с избыточной массой тела или ожирением на фоне метаболического синдрома (МС) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Методы и результаты. Участники исследования PREvención con DIeta MEDiterranea-Plus (n=6874) были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в программу интенсивного вмешательства по изменению образа жизни, основанную на средиземноморской диете со сниженным потреблением калорий, повышенной физической активности и когнитивно-поведенческой

терапии лишнего веса, или в группу контрольного вмешательства, в которой осуществляли низкоинтенсивное вмешательство по изменению питания. При помощи эхокардиографии оценивали напряжение, функцию и объемы левого предсердия (ЛП) у 534 участников на исходном уровне, по истечении 3- и 5-летнего периода последующего наблюдения. Для оценки влияния интенсивного вмешательства по изменению образа жизни на структуру и функцию ЛП использовали смешанные модели. В подвыборке на исходном уровне средний возраст пациентов составлял 65 лет [стандартное отклонение (СО) 5 лет], 40% участников были женщины. Среднее изменение массы тела через 5 лет составило -3,9 кг (СО 5,3 кг) в группе интенсивного вмешательства по изменению образа жизни и -0,3 кг (СО 5,1 кг) в контрольной группе. За 5-летний период в обеих группах наблюдалось ухудшение структуры и функции ЛП с увеличением его объемов и индекса жесткости сосудистой стенки, а также снижением продольной деформации ЛП, функционального индекса и фракции выброса ЛП с течением времени. Изменения в группе интенсивного вмешательства по модификации образа жизни и в контрольной группе значимо не различались ни по одному из основных исходов {фракция выброса ЛП: -0,95% [95% доверительный интервал (ДИ) от -0,93 до -0,98] в контрольной группе, -0,97% [95% ДИ от -0,94 до -1,00] в группе интенсивного вмешательства по изменению образа жизни, значение *p* между группами = 0,80; продольная деформация ЛП: 0,82% [95% ДИ 0,79; 0,85] в контрольной группе, 0,85% [95% ДИ 0,82; 0,89] в группе интенсивного вмешательства по изменению образа жизни, значение *p* между группами = 0,24} или ни по одному из вторичных исходов.

Заключение. У людей с избыточным весом или ожирением на фоне МС и ФП интенсивное вмешательство по изменению образа жизни не влияло на основные структурные и функциональные показатели ЛП.

Источник:
Rossello X., Ramallal R., Romaguera D., Alonso-Gómez Á.M., Alonso A., Tojal-Sierra L., Fernández-Palomeque C., Martínez-González M.Á., Garrido-Uriarte M., López L., Díaz A., Zaldua-Irastorza O., Shah A.J., Salas-Salvadó J., Fitó M., Toledo E. Effect of an intensive lifestyle intervention on the structural and functional substrate for atrial fibrillation in people with metabolic syndrome. Eur J Prev Cardiol. 2024; 31 (5): 629–39.
PMID: 38102071
PMCID: PMC10972629

ОЧЕНЬ РАННЯЯ ИНВАЗИВНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST*: ИССЛЕДОВАНИЕ RAPID NSTEMI

DOI: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323513

Цель – изучить, улучшает ли клинические результаты очень ранняя инвазивная стратегия (ИС) ± реваскуляризация по сравнению со стандартной ИС у пациентов из группы высокого риска с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*).

Методы. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с прагматической стратегией у пациентов из группы высокого риска с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*, определяемым Всемирным регистром острых коронарных событий 2.0, балл ≥118 или ≥90 с минимум одним дополнительным признаком высокого риска. Участников рандомизировали на назначение очень ранней ИС ± реваскуляризации (<90 мин с момента рандомизации) или стандартной ИС ± реваскуляризации (<72 ч). Основным исходом был совокупный показатель смертности от всех причин, новый инфаркт миокарда или госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение 12 мес.

Результаты. Исследование было досрочно прекращено спонсором из-за медленного набора участников во время пандемии COVID-19. Рандомизацию прошли 425 пациентов, из них 413 пациентам была назначена ИС: 204 пациентам – очень ранняя ИС [среднее время с момента рандомизации: 1,5 ч (межквартильный диапазон (МКД): 0,9–2,0)] и 209 пациентам – стандартная ИС [медиана: 44,0 ч (МКД: 22,9–72,6)]. Через 12 мес не выявлено значимых различий в основном исходе между группами ранней ИС (5,9%) и стандартной ИС (6,7%) [отношение шансов 0,93; 95% доверительный интервал 0,42–2,09; *p*=0,86). В двух группах отмечена сходная частота развития инсульта и больших кровотечений. Продолжительность пребывания в стационаре сокращалась при очень ранней ИС [3,9 дня (СО 6,5) против 6,3 дня (СО 7,6); *p*<0,01].

Заключение. У пациентов из группы высокого риска с ОКСбп*ST* очень ранняя ИС не улучшала клинические результаты по сравнению со стандартной ИС. Однако частота достижения основного исхода была низкой, а исследование не обладало достаточной мощностью для выявления такого различия.

Регистрационный номер исследования: NCT03707314.

© Авторы (или их работодатели) 2024. Повторное использование разрешено в соответствии с CC BY. Опубликовано BMJ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство

Источник:
Kite T.A., Ladwiniec A., Greenwood J.P., Gale C.P., Anantharam B., More R., Hetherington S.L., Khan S.Q., O'Kane P., Rakhit R., Chase A., Barber S., Waheed G., Berry C., Flather M., McCann G.P., Curzen N., Banning A.P., Gershlick A.H.; RAPID NSTEMI Investigators. Very early invasive strategy in higher risk non-ST-elevation acute coronary syndrome: the RAPID NSTEMI trial. Heart. 2024; 110 (7): 500–7.
PMID: 38103913
PMCID: PMC10958296

ИНГИБИРОВАНИЕ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА-НЕПРИЛИЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИМП*ST* ПО СРАВНЕНИЮ С ПАЦИЕНТАМИ С ИМБП*ST*

DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.01.002

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; рамиприл; сакубитрил/валсартан

Источник: Mann D.L., Nicolas J., Claggett B., Miao Z.M., Granger C.B., Kerkar P., Køber L., Lewis E.F., McMurray J.J.V., Maggioni A.P., Núñez J., Ntsekhe M., Rouleau J.L., Sim D., Solomon S.D., Steg P.G., van der Meer P., Braunwald E., Pfeffer M.A., Mehran R. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Patients With STEMI vs NSTEMI. J Am Coll Cardiol. 2024; 83 (9): 904–14.

PMID: 38418004

Общая информация. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), включая инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) и инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* (ИМб*ST*), остаются в группе высокого риска развития сердечной недостаточности (СН), коронарных событий и смерти. Было продемонстрировано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента значимо снижают риск развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы как у пациентов с ИМп*ST*, так и у пациентов с ИМбп*ST*.

Цели – определить, влияет ли блокада рецепторов ангиотензина и ингибирование неприлизина сакубитрилом/валсартаном по сравнению с рамиприлом на снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от типа ИМ.

Методы. В исследование PARADISE-MI (Prospective ARNI versus ACE inhibitor trial to DetermIne Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction) были включены пациенты с ИМ, осложненным дисфункцией левого желудочка и/или застоем в легких и минимум одним фактором, повышающим риск. Пациентов рандомизировали в группу сакубитрила/валсартана или в группу рамиприла. Первичной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин или СН. В этом предварительно запланированном анализе пациентов стратифицировали по типу ИМ.

Результаты. Из 5661 включенного пациента у 4291 (75,8%) был ИМп*ST*. Эти пациенты были моложе и имели меньше сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, чем пациенты с ИМб*ST*. После корреткировки с учетом потенциальных искажающих факторов вероятность развития основного исхода была почти значимо выше у пациентов с ИМбп*ST* по сравнению с пациентами с ИМп*ST* [скорректированный относительный риск (ОР) 1,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,41] с пограничной статистической значимостью (p=0,05). Основной комбинированный исход возникал с одинаковой частотой у пациентов, рандомизированных в группу сакубитрила/валсартана, и у пациентов, рандомизированных в группу рамиприла, при ИМп*ST* (10 против 12%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,04; p=0,13) и при ИМб*ST* (17 против 17%; ОР 0,97; 95% ДИ 0,75–1,25; p=0,80; p=0,53).

Заключение. В отличие от рамиприла, комбинация сакубитрил/валсартан значимо не снижала риск сердечно-сосудистой смерти и СН у пациентов с ИМ, осложненным дисфункцией левого желудочка, независимо от типа ИМ.

(Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI; NCT02924727.)

© 2024. Опубликовано Elsevier Inc. Все права защищены.

СОВРЕМЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ β-БЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СНуснФВ ИЛИ СНсФВ: ИССЛЕДОВАНИЕ DELIVER

DOI: https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.007

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2; β-блокаторы; сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Общая информация. Несмотря на то что β-блокаторы не рекомендуются для лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), в соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов и Американской кардиологической ассоциации/Американской коллегии кардиологов/Американского общества по сердечной недостаточности, их по-прежнему широко используют для лечения сопутствующих заболеваний. Высказывались опасения, что β-блокаторы могут негативно влиять на клинические результаты, ограничивая хронотропную реакцию при СНсФВ.

Цели – изучить особенности современного использования и последствия применения β-блокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (СНуснФВ) или СНсФВ.

Методы. В исследовании DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) в общей сложности 6263 пациента из 20 стран с симптомной сердечной недостаточностью (СН) и фракцией выброса левого желудочка

(ФВЛЖ) >40% были рандомизированы в группу дапаглифлозина или группу плацебо. В этом предварительно определенном анализе результаты эффективности и безопасности оценивали в зависимости от факта применения β-блокаторов на момент рандомизации. Основным исходом была смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшение СН.

Результаты. В общей сложности β-блокаторы принимали 5177 (83%) пациентов со значительными различиями в зависимости от географического региона. При использовании β-блокаторов наблюдался более низкий риск основного исхода в моделях, скорректированных по ковариатам (ОР 0,70; 95% ДИ 0,60–0,83). Дапаглифлозин последовательно снижал риск основного исхода у пациентов, принимавших β-блокаторы (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94) и у пациентов, не принимавших β-блокаторы (ОР 0,79; 95% ДИ 0,61–1,03; *p*=0,85), с аналогичными результатами в отношении ключевых вторичных конечных точек. Нежелательные явления были сбалансированы между пациентами, рандомизированными в группу дапаглифлозина и в группу плацебо, независимо от фонового применения β-блокаторов.

Заключение. Среди пациентов с СНуснФВ или СНсФВ, включенных в исследование DELIVER, 4 из 5 участников получали β-блокатор. При использовании β-блокаторов не наблюдалось увеличения риска ухудшения СН или наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Дапаглифлозин последовательно и безопасно снижал количество клинических событий независимо от фонового приема β-блокаторов. (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure [DELIVER]; NCT03619213.)

© 2024, Коллектив авторов. Опубликовано Elsevier Inc. Все права защищены.

Источник:
Peikert A., Bart B.A., Vaduganathan M., Claggett B.L., Kulac I.J., Kosiborod M.N., Desai A.S., Jhund P.S., Lam C.S.P., Inzucchi S.E., Martinez F.A., de Boer R.A., Hernandez A.F., Shah S.J., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D., Vardeny O. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. JACC Heart Fail. 2024; 12 (4): 631–44.
PMID: 37767674

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОАКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ОКАЗАНИЕМ СТАНДАРТНОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ИЛИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В НИДЕРЛАНДАХ (RED-CVD): МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРАГМАТИЧЕСКОЕ КЛАСТЕРНО-РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00269-4

Прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания, например сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто поздно диагностируются у лиц из группы высокого риска с часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, которые могут имитировать или маскировать симптомы, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2). Выполнена попытка оценить, может ли проактивная диагностическая стратегия, состоящая из опросника по симптомам и факторам риска, а также недорогих и доступных тестов, повысить диагностику прогрессирующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ или СД2 при оказании первичной медицинской помощи.

Методы. В этом многоцентровом, прагматическом, кластерно-рандомизированном, контролируемом исследовании (RED-CVD) 25 врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в Нидерландах, были случайным образом распределены по предоставлению стандартной помощи или предоставлению проактивной диагностической стратегии, проводимой во время плановых консультаций и состоящей из заполнения утвержденного опросника по оценке симптомов, за которым следовало физикальное обследование, измерение уровня N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида B-типа и проведение электрокардиографии. В исследование включали взрослых пациентов (≥18 лет) с СД2, ХОБЛ или обоими заболеваниями, которые участвовали в программе управления заболеваниями. Не включали пациентов с тремя заболеваниями одновременно (СН, ФП и ИБС). В случае выявления отклонений от нормы дальнейшее обследование или лечение проводили по усмотрению врача общей практики. Первичной конечной точкой было количество впервые диагностированных случаев СН, ФП и ИБС, подтвержденных экспертным комитетом по оценке клинических ре-

Источник:
Groenewegen A., Zwartkruis V.W., Rienstra M., Zuithoff N.PA., Hollander M., Koffijberg H., Oude Wolcherink M., Cramer M.J., van der Schouw Y.T., Hoes A.W., Rutten F.H., de Boer R.A. Diagnostic yield of a proactive strategy for early detection of cardiovascular disease versus usual care in adults with type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease in primary care in the Netherlands (RED-CVD): a multicentre, pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. Lancet Public Health. 2024; 9 (2): e88–e99.
PMID: 38134944

зультатов с использованием международных рекомендаций, в течение года наблюдения за всеми включенными в исследование пациентами, которым было назначено лечение.

Результаты. С 31 января 2019 г. по 7 октября 2021 г. было рандомизировано 25 центров оказания первичной медико-санитарной помощи: 11 – в группу оказания стандартной помощи и 14 – в группу проактивной стратегии. Набор пациентов проходил с 21 июня 2019 г. по 31 января 2022 г. После исключения неподходящих пациентов и тех, кто не подписал информированное согласие, в исследование было включено 1216 участников: 624 (51%) в группу проактивной стратегии и 592 (49%) в группу оказания стандартной помощи. Средний возраст участников составил 68,4 года (стандартное отклонение 9,4), 482 (40%) участника были женского пола, а 734 (60%) – мужского пола. В течение года последующего наблюдения у 50 (8%) из 624 участников в группе проактивной стратегии и у 18 (3%) из 592 участников в контрольной группе была впервые диагностирована СН, ФП или ИБС [скорректированное отношение шансов 2,97 (95% доверительный интервал 1,66–5,33)]. Это исследование зарегистрировано в реестре исследований Нидерландов, NTR 7360; завершено 31 января 2023 г.

Пояснение. При использовании простой проактивной диагностической стратегии по сравнению со стандартным лечением более чем вдвое увеличилась частота постановки новых диагнозов СН, ФП и ИБС у пациентов с СД2 или ХОБЛ при оказании первичной медицико-санитарной помощи. Хотя влияние на результаты лечения пациентов еще предстоит изучить, предложенная диагностическая стратегия может способствовать более раннему выявлению и своевременному началу лечения людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Финансирование. Голландский фонд сердца.

© 2024, Коллектив авторов. Настоящая статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY 4.0. Опубликовано Elsevier Ltd. Все права защищены.

СВЯЗЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ β-БЛОКАТОРОВ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У УЧАСТНИКОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ RELAX

DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.01.023

Ключевые слова: β-блокаторы; физическая нагрузка; качество жизни, связанное со здоровьем; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Источник: Patel L., Segar M.W., Keshvani N., Subramanian V., Pandey A., Chandra A. Association of Beta-Blocker Use With Exercise Capacity in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the RELAX Trial. Am J Cardiol. 2024; 216: 48–53.

PMID: 38336082

Пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) часто получают терапию β-блокаторами (ББ) для лечения сопутствующих заболеваний. Однако недостаточно изучена связь терапии ББ и переносимости физической нагрузки, а также связь терапии ББ и качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL), при СНсФВ. В данном ретроспективном анализе исследования ингибирования фосфодиэстеразы-5 для улучшения клинического статуса и переносимости физической нагрузки при СНсФВ (RELAX), в которое были включены пациенты с хронической стабильной СНсФВ с пиковой оценкой переносимости физической нагрузки на исходном уровне, а также через 12 и 24 нед последующего наблюдения, оценивали связь использования ББ с показателями переносимости физической нагрузки (пиковое потребление кислорода при нагрузке), анаэробным порогом и результатами HRQL (опросник для жителей Миннесоты, страдающих сердечной недостаточностью).

Для каждого исхода были построены отдельные линейные модели смешанного эффекта с поправкой на группу лечения, демографические характеристики, историю болезни, фракцию выброса левого желудочка и длительность течения сердечной недостаточности. Из 216 участников исследования (средний возраст 69 лет, 48,2% женщины) 76% сообщили об использовании ББ на исходном уровне. Участники, получавшие терапию ББ, по сравнению с участниками, не получавшими терапию ББ, были старше (70 лет в сравнении с 63,5 года, p=0,001) и имели более высокий показатель распространения ишемической болезни сердца (44 в сравнении с 23%, p=0,01). В скорректированной линейной смешанной модели использование ББ с течением времени не было связано с пиковым потреблением кислорода при физической нагрузке [β 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2 (-0,31–0,7); p=0,5] и результатом теста 6-минутной ходьбы [β 95% ДИ 14,69 (-14,25–43,63); p=0,3]. Однако использование ББ было связано с более высоким анаэробным порогом [β 95% ДИ 0,32 (0,02–0,62); p=0,036] и лучшим качеством жизни, связанным со здоровьем (более низкий балл по результатам

опросника качества жизни среди жителей Миннесоты, страдающих сердечной недостаточностью) [β 95% ДИ -6,68 (от -10,96 до -2,4); *p*=0,002]. В будущем необходимо проведение исследований, чтобы лучше оценить влияние ББ на переносимость физической нагрузки у пациентов с хронической стабильной СНсФВ.

© 2024, Elsevier Inc. Все права защищены.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ГИПОТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬЮ И ПОЛИПРАГМАЗИЕЙ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ (ATEMPT): ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ОПОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00259-3

В клинических исследованиях недостаточно представлены пожилые пациенты с мультиморбидностью и полипрагмазией.

Цель – оценить в данной популяции влияние различной интенсивности гипотензивного лечения на изменения артериального давления, основные результаты в области безопасности и на исходы, сообщаемые пациентами.

Методы. ATEMPT представляло собой децентрализованное открытое рандомизированное контролируемое опорное исследование двух экспериментальных групп в параллельных группах, проведенное в районе долины Темзы на юго-востоке Англии. В исследование включали лиц в возрасте 65 лет и старше с мультиморбидностью (≥3 хронических заболеваний) или полипрагмазией (≥5 видов принимаемых лекарственных препаратов) и систолическим артериальным давлением 115–165 мм рт.ст. Участники были определены посредством поиска в национальных базах данных выписок из больниц, идентификации пациентов, зарегистрированных в интернет-аптеке, а также с помощью целевой рекламы в социальных сетях. Участников рандомизировали в группу получения до двух дополнительных классов гипотензивных препаратов и в группу исключения до двух классов гипотензивных препаратов. Помимо рутинных посещений на дому для проведения исходной оценки, все общение, мониторинг и управление участниками со стороны исследовательской группы проводились удаленно. Основным исходом было изменение артериального давления, измеренного в домашних условиях.

Результаты. С 15 декабря 2020 г. по 31 августа 2022 г. 230 участников были рандомизированы (*n*=126 для получения большего количества гипотензивных препаратов в сравнении с *n*=104 для получения меньшего количества гипотензивных препаратов). Частота развития серьезных нежелательных явлений была сходной в обеих группах. В группе пациентов, получавших больше гипотензивных препаратов, не наблюдалось явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а в группе пациентов, получавших меньшее количество гипотензивных препаратов, было зарегистрировано 6 таких явлений, из них 2 были фатальными. За 13-месячный период наблюдения в группе пациентов, получавших большее количество гипотензивных препаратов, среднее систолическое артериальное давление снизилось со 134,5 [стандартное отклонение (СО) 10,7)] на исходном уровне до 122,1 мм рт.ст. (10,5). Напротив, в группе пациентов, получавших меньше гипотензивных препаратов, среднее систолическое артериальное давление осталось относительно неизменным, переместившись со значения 134,8 (СО 11,2) на исходном уровне до 132,9 мм рт.ст. (15,3); это соответствовало средней разнице -10,7 мм рт.ст. (95% доверительный интервал от -17,5 до -4,0).

Обсуждение. Дистанционное гипотензивное лечение существенно снижает систолическое артериальное давление у пожилых людей, которых обычно реже включают в исследования, без увеличения риска развития серьезных нежелательных явлений. Результаты этого исследования лягут в основу более крупного клинического исследования, посвященного оценке тяжелых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, безопасности, физического функционирования и когнитивных функций, которое в настоящее время находится на стадии планирования. Полученные результаты также подчеркивают эффективность децентрализованных дизайнов исследований, которые могут представлять более широкий интерес в других условиях.

Источник:
Majert J., Nazarzadeh M., Ramakrishnan R., Bidel Z., Hedgecott D., Perez-Crespillo A., Turpie W., Akhtar N., Allison M., Rao S., Gudgin B., McAuley M., A'Court C., Billot L., Kotecha D., Potter J., Rahimi K. Efficacy of decentralised home-based antihypertensive treatment in older adults with multimorbidity and polypharmacy (ATEMPT): an open-label randomised controlled pilot trial. Lancet Healthy Longev. 2024; 5 (3): e172–e181.
PMID: 38342123

Финансирование. Национальный институт медицинских исследований, Оксфордский центр биомедицинских исследований и Оксфордская школа Мартина.

© 2024, Коллектив авторов. Настоящая статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY 4.0. Опубликовано Elsevier Ltd. Все права защищены.

ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЭВОЛОКУМАБА НА ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ БЕЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА ИЛИ ИНСУЛЬТА В АНАМНЕЗЕ (VESALIUS-CV)

DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.12.004

Источник:
Bohula E.A., Marston N.A., Ruzza A., Murphy S.A., De Ferrari G.M., Diaz R., Leiter L.A., Elliott-Davey M., Wang H., Bhatia A.K., Giugliano R.P., Sabatine M.S. Rationale and design of the effect of evolocumab in patients at high cardiovascular risk without prior myocardial infarction or stroke (VESALIUS-CV) trial. Am Heart J. 2024; 269: 179–90.
PMID: 38160917

Снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) с помощью эволокумаба, полностью человеческого моноклонального антитела, ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9i) снижает риск развития тяжелых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ACC3) с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), инсультом или симптоматическим заболеванием периферических артерий, без каких-либо значимых проблем безопасности. Влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов из группы низкого риска без ИМ или инсульта в анамнезе не изучалось.

Дизайн. VESALIUS-CV – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое глобальное клиническое исследование, предназначенное для оценки влияния эволокумаба на риск развития тяжелых нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без предшествующих ишемических событий. Популяция исследования состоит из 12 301 пациента с атеросклерозом или сахарным диабетом высокого риска без предшествующего ИМ или инсульта; с уровнем ХС-ЛПНП ≥90 мг/дл или липопротеинов не высокой плотности (не-ЛПВП-Х) ≥120 мг/дл или аполипопротеина В ≥ 80 мг/дл; которые получали оптимизированную липидснижающую терапию. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения эволокумаба в дозе 140 мг подкожно каждые 2 нед или плацебо.

Основная цель оценки эффективности состоит в том, чтобы проанализировать, снижает ли эволокумаб риск двухкомпонентных первичных комбинированных конечных точек: смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ или ишемического инсульта (3-компонентная первичная конечная точка), а также смерти от ИБС, ИМ, ишемического инсульта или артериальной реваскуляризации вследствие ишемии (4-компонентная первичная конечная точка). Набор пациентов в исследовании начался в июне 2019 г. и завершился в ноябре 2021 г. Планируется, что исследование будет продолжаться до тех пор, пока как минимум у 751 пациента не будет достигнута установленная 3-компонентная конечная точка, как минимум у 1254 пациентов не будет достигнута установленная 4-компонентная конечная точка, а медиана периода последующего наблюдения не составит ≥4,5 лет.

Заключение. В ходе исследования VESALIUS-CV будет определено, снижает ли добавление эволокумаба к оптимизированной липидснижающей терапии риск развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без предшествующего ИМ или инсульта.

Регистрационные данные исследования: NCT03872401.

© 2024, Elsevier Inc. Все права защищены.