



# Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

3/2023

ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ  
(2023)

EURASIAN GUIDELINES  
FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES  
IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE  
(2023)

EURASIAN  
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



# EURASIAN HEART JOURNAL

## Евразийский кардиологический журнал

3/2023

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

### ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

«Евразийский кардиологический журнал» – издание, важнейшие задачи которого направлены на обобщение научных и практических достижений в области кардиологии и смежных с нею специальностей с целью повышения научной и практической квалификации врачей здравоохранения евразийского региона, внедрения современных подходов к организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основная направленность издания — научные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям в области кардиологии и смежных специальностей, вопросам профилактики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области кардиологии, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях  
и на образовательных специализированных мероприятиях  
и выставках

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень  
ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:  
Импакт-фактор (2021) 1,244

Периодичность: 4 номера в год  
Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.  
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Правила публикации и подача рукописей: [www.heartj.asia](http://www.heartj.asia)

Архив номеров: [www.heartj.asia](http://www.heartj.asia), на сайте Научной электронной  
библиотеки [https://elibrary.ru/title\\_about\\_new.asp?id=37999](https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999)

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137  
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несет рекламодатель

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов:  
[reclame@heartj.asia](mailto:reclame@heartj.asia)

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.  
Ответственный секретарь: Аксёнова А.В.

Верстка: ИП Егорычева Екатерина Валерьевна

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»  
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 20.09.2023  
Дата выхода: 28.09.2023

Распространяется на условиях «открытого доступа»  
под лицензией CC BY-NC-SA 4.0

### FOCUS AND SCOPE

The Eurasian Heart Journal is an international journal dealing with cardiovascular medicine. It is an official journal of the Eurasian association of cardiologists. The Eurasian Heart Journal aims to publish the highest quality materials and achievements, both clinical and scientific, on all aspects of cardiovascular medicine and related medical areas. It helps to improve the skills of physicians, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

The main focus of the publication is scientific articles and materials, brief reports, notes from practice, lectures, reviews on original and experimental research in the field of cardiology, as well as doctors of other specialties.

The scientific concept of publication does the publication of modern achievements in the field of cardiology, the results of research, national and international clinical trials.

Scientific peer-reviewed medical journal  
Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

The journal is distributed free of charge  
in medical institutions and at specialized educational  
events and exhibitions.

Registered by the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass  
Communications December 28,2010  
Mass media registration certificate № ФС 77-43372

The Journal is in the List of the leading scientific journals and  
publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Russian Citation Index:  
Impact-factor (2021) 1,244

Periodicity – 4 issues per year  
Circulation – 5 000 copies

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion  
may be different from those of the authors.

Article submission and guidelines: [www.heartj.asia](http://www.heartj.asia)

Archive: [www.heartj.asia](http://www.heartj.asia), web-site of Scientific Electronic Library  
[https://elibrary.ru/title\\_about\\_new.asp?id=37999](https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999)

Index “Press” Russia” – 34137  
Recommended subscription price 200 rubles

The mention of trade names, commercial products or organizations,  
and the inclusion of advertisements in the journal do not imply  
endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department: [reclame@heartj.asia](mailto:reclame@heartj.asia)

Editor of the issue: Goncharova E.A.  
Executive Secretary: Aksénova A.V.

Journal layout: Individual Entrepreneur  
Egorycheva Ekaterina Valer'evna

Printing house: LLC MediaKolor  
127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 20.09.2023  
Published date: 28.09.2023

This is an Open Access content distributed  
under the license CC BY-NC-SA 4.0

**Главный редактор**

**Чазова И.Е.** (Москва, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Заместители главного редактора**

**Курбанов Р.Д.** (Ташкент, Узбекистан) Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Руз; председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз

**Наконечников С.Н.** (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; директор Евразийской ассоциации кардиологов

**Сарыбаев А.Ш.** (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины

**Редакционная коллегия**

**Азизов В.А.** (Баку, Азербайджан) Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет

**Барбараш О.Л.** (Кемерово, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Дадабаев М.Х.** (Бишкек, Кыргызстан) Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР

**Зелвеян П.А.** (Ереван, Армения) Профессор, д.м.н., директор, Центр превентивной Кардиологии

**Мартынюк Т.В.** (Москва, Россия) Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Магчин Ю.Г.** (Москва, Россия) Д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Миронова О.Ю.** (Москва, Россия) Д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**Митковская Н.П.** (Минск, Белоруссия) Профессор, д.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, БГМУ; председатель, Белорусское общество кардиологов и терапевтов

**Островский Ю.П.** (Минск, Беларусь) Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

**Понасенко А.В.** (Кемерово, Россия) К.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Попович М.И.** (Кишинев, Молдова) Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии Республики Молдова

**Рахимов З.Я.** (Душанбе, Таджикистан) Профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения; председатель Ассоциации кардиологов РТ

**Самко А.Н.** (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Собенин И.А.** (Москва, Россия) Д.м.н., руководитель лаборатории медицинской генетики, Институт Экспериментальной Кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Терновой С.К.** (Москва, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Фаворова О.О.** (Москва, Россия) Д.б.н., профессор, руководитель лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний, Институт Экспериментальной Кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Чернявский А.М.** (Новосибирск, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., директор, Центр хирургии аорты, коронарных артерий и периферических артерий, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»

**Шария М.А.** (Москва, Россия) Д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Шек А.Б.** (Ташкент, Узбекистан) Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ишемической болезни сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ РУз

**Шляхто Е.В.** (Санкт-Петербург, Россия) Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

**Фозилов Х.Г.** (Ташкент, Узбекистан) К.м.н., директор, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Республики Узбекистан

**Редакционный совет**

**Ананиязова С.А.** (Ашхабад, Туркмения) Д.м.н., генеральный директор, Дирекция международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана

**Балахонова Т.В.** (Москва, Россия) Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Бекбосынова М.С.** (Астана, Казахстан) Д.м.н., первый заместитель председателя правления, АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета

**Жернакова Ю.В.** (Москва, Россия) Профессор, д.м.н., ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Миррахимов Э.М.** (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

**Мураталиев Т.М.** (Бишкек, Киргизия) Профессор, д.м.н., заведующий отделением коронарной болезни сердца, Национальный Центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР

**Стукалова О.В.** (Москва, Россия) К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Часнойть А.Р.** (Минск, Беларусь) К.м.н., заведующий лабораторией нарушения сердечного ритма, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

**Ответственный секретарь**

**Аксёнова А.В.** (Москва, Россия) К.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Chief Editor	
<b>Chazova I.Ye.</b> (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
Deputy Chief Editors	
<b>Kurbanov R.D.</b> (Tashkent, Uzbekistan)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiac Arrhythmia Department, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center of Cardiology; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan
<b>Nakonetchnikov S.N.</b> (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology of Further Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Director of the Eurasian Association of Cardiology
<b>Sarybaev A.Sh.</b> (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; Head of the Research Laboratory of Mining Medicine and the Department of Pulmonary Hypertension and Mining Medicine
Associate editors	
<b>Azizov V.A.</b> (Baku, Azerbaijan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine, The Azerbaijan Medical University
<b>Barbarash O.L.</b> (Kemerovo, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Kuzbass Cardiology Center Ponasenko A.V. (Kemerovo, Russia), Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Kuzbass Cardiology Center
<b>Dadabaev M.Kh.</b> (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels, M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy
<b>Zelveian P.A.</b> (Yerevan, Armenia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The Center of Preventive Cardiology
<b>Martynyuk T.V.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Myocardial Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Matchin Yu.G.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment on an outpatient basis, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Mironova O.Yu.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
<b>Mitkovskaya N.P.</b> (Minsk, Belarus)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University; Chairman, Belarusian Society of Cardiologists and Therapists
<b>Ostrovsky Yu.P.</b> (Minsk, Belarus)	Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Development and High Technologies, Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2 <sup>nd</sup> Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
<b>Ponassenko A.V.</b> (Kemerovo, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Kuzbass Cardiology Center
<b>Popovitch M.I.</b> (Kishinev, Moldova)	Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, The National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova
<b>Rakhimov Z.Y.</b> (Dushanbe, Tajikistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare; Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Tajikistan
<b>Samko A.N.</b> (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Sobenin I.A.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Medical Genetics, Institute of Experimental Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Ternovoi S.K.</b> (Moscow, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Favorova O.O.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Functional Genomics of Cardiovascular Diseases, Institute of Experimental Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Chernyavsky A.M.</b> (Novosibirsk, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Center for Surgery of the Aorta, Coronary Arteries and Peripheral Arteries, E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology
<b>Sharia M.A.</b> (Moscow, Russia)	Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Shek A.B.</b> (Tashkent, Uzbekistan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
<b>Shlyakhto E.V.</b> (St.-Petersburg, Russia)	Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), General Director, Almazov National Medical Research Centre of Health of Russia
<b>Fozilov Kh.G.</b> (Tashkent, Uzbekistan)	Cand. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology
Editorial board	
<b>Annaniyazova S.A.</b> (Ashgabat, Turkmenistan)	Dr. of Sci. (Med.), General Director, The International Medical Center named after S.A. Niyazov Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan
<b>Balakhonova T.V.</b> (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Ultrasound Methods for Investigating Vessels, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Bekbosynova M.S.</b> (Astana, Kazakhstan)	Dr. of Sci. (Med.), First Deputy Chairman of Management Board, National Scientific cardiosurgical Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University
<b>Zhernakova Yu.V.</b> (Moscow, Russia)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Mirrakhimov E.M.</b> (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrakhimov Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
<b>Muratallyev T.M.</b> (Bishkek, Kyrgyzstan)	Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coronary Heart Disease, M.M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy
<b>Stukalova O.V.</b> (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology
<b>Chasnoit A.R.</b> (Minsk, Belarus)	Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disturbances, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»
Executive Secretary	
<b>Aksenova A.V.</b> (Moscow, Russia)	Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology

# Содержание

## Клинические рекомендации

1. *ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ (2023)* 6-35

## Оригинальные статьи

2. *Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С., Рафаели Т.Р., Семитко С.П., Гюльмисарян К.В., Курносов С.А. СТРАТЕГИЯ ОТСРОЧЕННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА БЕЗ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ОБУСЛОВЛЕННОМ МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ АРТЕРИИ* 36-43
3. *Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ КИСЛОРОД-ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКСИПАГА* 44-52
4. *Залесов А.С., Козьмин Д.Ю., Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М. ПЛАСТИКА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МЕТОДИКЕ «КРАЙ-В-КРАЙ» ПРИ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЗКТОМИИ В СРАВНЕНИИ С ИЗОЛИРОВАННОЙ МИОЗКТОМИЕЙ: ПИЛОТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ* 54-61
5. *Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Макарова И.А., Акатова Е.В., Завьялова А.И., Николин О.П. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СОСУДИСТАЯ ЖЁСТКОСТЬ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И РЕПРОДУКТИВНОГО СТАТУСА* 62-67
6. *Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Лемтюгова Э.К. СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ* 68-74

## Обзор

7. *Кучмин А.Н., Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В. ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ (АМЛОДИПИН, ПЕРИНДОПРИЛ, АТОРВАСТАТИН) В ФОКУСЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ* 76-80
8. *Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Деева Е.С., Елфимова Е.М. МИКРОРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 3: МИКРОРНК И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ* 82-88

## Наглядная кардиология

9. *Буторова Е.А., Стукалова О.В. ВОЗМОЖНОСТИ МРТ СЕРДЦА В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ* 90-94

## Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

10. *КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ* 96

## Правила для авторов

11. *Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от октября 2021 г.): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>*

Редакция: Евразийская ассоциация кардиологов  
 Адрес: 121552, Россия, г. Москва, ул. Оршанская, д. 5  
 Тел.: +7 (495) 414-61-86  
 e-mail: editor@heartj.asia  
 www.cardio-eur.asia

Издательство: ООО «ИнтерМедсервис»  
 121069, Россия, г. Москва, Столовый пер., д. 6  
 e-mail: og@intermed.services

# Table of contents

## Clinical guidelines

1. *EURASIAN GUIDELINES FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE (2023)* 6-35

## Original articles

2. *Alexey V. Azarov, Maria G. Glezer, Andrey S. Zhuravlev, Ionatan R. Rafaeli, Sergey P. Semitko, Karen V. Gyul'misaruyan, Sergey A. Kurnosov*  
*STRATEGY OF DELAYED INTERVENTION WITHOUT STENT IMPLANTATION IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION CAUSED BY MASSIVE THROMBOSIS OF THE INFARCT-RELATED ARTERY* 36-43
3. *Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk*  
*POSSIBILITY OF EVALUATION OF OXYGEN TRANSPORT FUNCTION IN PAH PATIENTS ON EFFECTIVE SELEXIPAG-BASED THERAPY* 44-52
4. *Anton S. Zalesov, Dmitry Y. Kozmin, Sergey A. Budagaev, Alexander V. Afanasyev, Ravil M. Sharifulin, Sergey I. Zheleznev, Alexander V. Bogachev-Prokophiev, Alexander M. Chernyavsky*  
*«EDGE-TO-EDGE» MITRAL VALVE REPAIR FOR SEPTAL MYECTOMY VERSUS ISOLATED MYECTOMY: A PILOT RANDOMIZED TRIAL* 54-61
5. *Olga S. Ivanova, Elena Y. Maychuk, Irina V. Voevodina, Irina A. Makarova, Evgenia V. Akatova, Alla I. Zavyalova, Olesya P. Nikolin*  
*ARTERIAL HYPERTENSION AND STIFFNESS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS AND REPRODUCTIVE STATUS* 62-67
6. *Polina A. Semenova, Vera A. Nevzorova, Natal'ya G. Plekhova, Ivan N. Chernenko, Emiliya K. Lemtyugova*  
*STATE OF THE MEMBRANE POTENTIAL OF THE MITOCHONDRIA OF BLOOD LEUKOCYTES IN ACUTE CORONARY SYNDROME* 68-74

## Review

7. *Alexey N. Kuchmin, Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev*  
*FIXED TRIPLE COMBINATION OF AMLODIPINE, PERINDOPRIL AND ATORVASTATIN IN THE FOCUS OF CARDIOVASCULAR EFFECTIVENESS AND SAFETY* 76-80
8. *Olga I. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Ekaterina S. Deeva, Eugenia M. Elfimova*  
*MICRORNA: A CLINICIST'S VIEW ON THE STATE OF THE PROBLEM. PART 3: MICRORNA AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES* 82-88

## Visual cardiology

9. *Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova*  
*CASE REPORT: ROLE OF CARDIAC MRI IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDITIS* 90-94

## Current events, information, schedule of scientific activities

10. *SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES* 96

## Author Guidelines

11. *Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the "Eurasian Heart Journal" (edition of Guidelines - October, 2021): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>*

Editorial: Eurasian Association of Cardiology  
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5  
Tel: +7 (495) 414-61-86  
e-mail: editor@heartj.asia  
www.cardio-eur.asia

Publishing house LLC «InterMedservis»  
121069, Russia, Moscow,  
Stolovy lane, 6  
e-mail: og@intermed.services



# ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ (2023)

## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ И КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ

### Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

\*Кисляк О.А. (Россия) (сопредседатель), Леонтьева И.В. (Россия) (сопредседатель), Стародубова А.В. (Россия) (сопредседатель), Александров А.А. (Россия), Бубнова М.Г. (Россия), Вараева Ю.Р. (Россия), Камалова А.А. (Россия), Козлова Л.В. (Россия), Павловская Е.В. (Россия), Полунина Д.А. (Россия), Ревякина В.А. (Россия), Розанов В.Б. (Россия), Садыкова Д.И. (Россия), Слестникова Е.С. (Россия), Строкова Т.В. (Россия), Ушакова С.А. (Россия)

**Комитет экспертов:** Исмаилова Н.Р. (Азербайджанская Республика), Митьковская Н.П. (Республика Беларусь), Муминов Ш.К. (Республика Узбекистан), Мустафаев И.И. (Азербайджанская Республика), Нозиров Д.Х. (Республика Таджикистан), Павлова О.С. (Республика Беларусь), Рахимов З.Я. (Республика Таджикистан), Саатова Г.М. (Киргизская Республика), Сарыбаев А.Ш. (Киргизская Республика), Фозилов Х.Г. (Республика Узбекистан)

\*Автор, ответственный за переписку с редакцией: Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, дом 1, г. Москва 117997, Россия, [kisliakoa@mail.ru](mailto:kisliakoa@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2028-8748

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и/или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и/или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работни-

ков от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

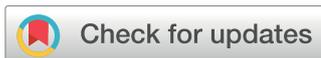
**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, артериальная гипертензия, дислипидемия, дети, подростки, рекомендации, образ жизни, профилактика.

**Для цитирования:** Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Стародубова А.В., Александров А.А., Бубнова М.Г., Вараева Ю.Р., Камалова А.А., Козлова Л.В., Павловская Е.В., Полунина Д.А., Ревякина В.А., Розанов В.Б., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Строкова Т.В., Ушакова С.А. Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2023). Евразийский кардиологический журнал. 2023; (3):6-35. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>



© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2023, [info-cardio@cardio-eur.asia](mailto:info-cardio@cardio-eur.asia)

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



# EURASIAN CLINICAL GUIDELINES FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE (2023)

## COMPOSITION OF THE COMMITTEE OF EXPERTS ON THE DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS

**Working group:** \*Oxana A. Kislyak (Russia) (co-chair), Irina V. Leontyeva (Russia) (co-chair), Antonina V. Starodubova (Russia) (co-chairman), Aleksandr A. Aleksandrov (Russia), Marina G. Bubnova (Russia), Yurgita R. Varaeva (Russia), Aelita A. Kamalova (Russia), Lyudmila V. Kozlova (Russia), Elena V. Pavlovskaya (Russia), Diana A. Polunina (Russia), Vera A. Revyakina (Russia), Vyacheslav B. Rozanov (Russia), Dinara I. Sadykova (Russia), Evgeniya S. Slastnikova (Russia), Tatyana V. Strokova (Russia), Svetlana A. Ushakova (Russia)

**Expert Committee:** Natavan R. Ismailova (Azerbaijan Republic), Nataliya P. Mit'kovskaja (Republic of Belarus), Shovkat K. Muminov (Republic of Uzbekistan), Isakh I. Mustafaev (Azerbaijan Republic), Jamshed Kh. Nozirov (Republic of Tajikistan), Olga S. Pavlova (Republic of Belarus), Zakriya Ya. Rakhimov (Republic of Tajikistan), Guli M. Saatova (Kyrgyz Republic), Akpaj Sh. Sarybaev (Kyrgyz Republic), Khurshid G. Fozilov (Republic of Uzbekistan)

\*Corresponding author: **Oxana A. Kislyak**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow 117997, Russia, [kisliakoa@mail.ru](mailto:kisliakoa@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2028-8748

**Disclaimer.** The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC

Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription. Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

**Keywords:** cardiovascular diseases, risk factors, arterial hypertension, dyslipidemia, children, adolescents, guidelines, lifestyle, prevention.

**For citation:** Oxana A. Kislyak, Irina V. Leontyeva, Antonina V. Starodubova, Aleksandr A. Aleksandrov, Marina G. Bubnova, Yurgita R. Varaeva, Aelita A. Kamalova, Lyudmila V. Kozlova, Elena V. Pavlovskaya, Diana A. Polunina, Vera A. Revyakina, Vyacheslav B. Rozanov, Dinara I. Sadykova, Evgeniya S. Slastnikova, Tatyana V. Strokova, Svetlana A. Ushakova. Eurasian clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence (2023). Eurasian heart journal. 2023;(3):6-35 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>



## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ И КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ/ THE WORKING GROUP AND COMMITTEE OF EXPERTS

**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия (Oxana A. Kislyak, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-2028-8748

**Леонтьева Ирина Викторовна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия (Irina V. Leontyeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Y.E. Velticshv Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-5273-6859

**Стародубова Антонина Владимировна**, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»; профессор кафедры факультетской терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия (Antonina V. Starodubova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Center for Nutrition Biotechnology and Food Safety; Professor of the Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia). ORCID: 0000-0001-9262-9233

**Александров Александр Александрович**, д.м.н., профессор, профессор-консультант, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия (Aleksandr A. Alersandrov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Consulting Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia). ORCID: 0000-0001-9460-5948

**Бубнова Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Россия (Marina G. Bubnova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Rehabilitation and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russia). ORCID: 0000-0003-2250-5942

**Вараева Юргита Руслановна**, к.м.н., врач-эндокринолог, младший научный сотрудник, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Россия (Yurgita R. Varaeva, Cand. of Sci. (Med.), MRes, endocrinologist, Research Fellow, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Russia). ORCID: 0000-0002-5274-2773

**Камалова Азлита Асхатовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет, Россия (Aelita A. Kamalova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-2957-680X

**Козлова Людмила Вячеславовна**, д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой, Смоленская государственная медицинская академия; заведующая отделением, ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Россия (Lyudmila V. Kozlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector, Head of Department, Smolensk State Medical Academy; Head of Department, Children's Clinical Hospital, Russia). ORCID: 0000-0003-0625-2877

**Павловская Елена Вячеславовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия (Elena V. Pavlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietetics, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Russia). ORCID: 0000-0002-4505-397X

**Полунина Диана Александровна**, к.м.н., научный сотрудник, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия (Diana A. Polunina, Cand. of Sci. (Med.), researcher, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Russia). ORCID: 0000-0002-2627-1410

**Ревякина Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия (Vera A. Revyakina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Russia). ORCID: 0000-0002-1149-7927

**Розанов Вячеслав Борисович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Россия (Vyacheslav B. Rozanov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russia). ORCID: 0000-0002-7090-7906

**Садыкова Динара Ильгизаровна**, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Россия (Dinara I. Sadykova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-6662-3548

**Сластникова Евгения Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия (Evgeniya S. Slastnikova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-1732-7443

**Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии, ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Россия (Tatyana V. Strokovna, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietetics, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology; Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-0762-0873

**Ушакова Светлана Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Институт материнства и детства, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия (Svetlana A. Ushakova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen state medical University, Russia). ORCID: 0000-0002-1667-3221

**Исмаилова Натаван Рамиз кызы**, к.м.н., доцент кафедры, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджанская Республика (Natavan R. Ismailova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, The Azerbaijan Republic). ORCID: 0009-0006-2580-0321

**Митьковская Наталья Павловна**, д.м.н., профессор, директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь (**Nataliya P. Mit'kovskaja**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

**Муминов Шовкат Кадинович**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан (**Shovkat K. Muminov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Nephrology and Hemodialysis, Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan). ORCID: 0000-0002-2971-4168

**Мустафаев Исак Исмаилович**, д.м.н., профессор кафедры терапии, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджанская Республика (**Isakh I. Mustafaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named by A.Aliyev, Baku, The Azerbaijan Republic). ORCID: 0000-0002-7356-5470

**Нозиров Джамшед Ходжиевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения», Республика Таджикистан (**Jamshed Kh. Nozirov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Health Care, Republic of Tajikistan). ORCID: 0009-0004-1891-0210

**Павлова Ольга Степановна**, д.м.н., доцент, руководитель лаборатории артериальной гипертензии, Республиканский науч-

но-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь (**Olga S. Pavlova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Republic of Belarus). ORCID: 0000-0002-1397-0108

**Рахимов Закрия Яхьяевич**, профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения», Республика Таджикистан (**Zakriya Ya. Rakhimov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare, Republic of Tajikistan). ORCID: 0009-0007-2918-4316

**Саатова Гули Мирахматовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением кардиоревматологии, Национальный центр охраны материнства и детства, Киргизская Республика (**Guli M. Saatova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Department of CardioRheumatology, National Center for Maternal and Child Health, Kyrgyz Republic). ORCID: 0000-0001-7154-6500

**Сарыбаев Акпай Шогаилович**, д.м.н., профессор, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Киргизская Республика (**Akpaj Sh. Sarybaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, MM. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Kyrgyz Republic). ORCID: 0000-0003-2172-9776

**Фозилов Хуршид Гайратович**, к.м.н., директор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Республика Узбекистан (**Khurshid G. Fozilov**, Cand. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Republic of Uzbekistan). ORCID: 0000-0001-9195-7649

## Глубокоуважаемые коллеги!

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в индустриально развитых странах, в России, странах Евразийского содружества и многих развивающихся странах. Получены убедительные доказательства того, что атеросклеротический процесс, приводящий к ССЗ, начинается в детском и подростковом возрасте и развивается на протяжении жизни под влиянием генетических и модифицируемых факторов риска. Проведенные длительные проспективные исследования показывают, что основные факторы риска нередко возникают в детстве и носят относительно стабильный характер, поскольку их наличие подтверждается при повторных исследованиях, проведенных уже во взрослом состоянии. Ранняя профилактика, когда еще нет факторов риска или только идет их формирование, а проявления носят нестойкий, непостоянный характер, когда еще не сложился стереотип поведения, часто далекий от здорового образа жизни, представляется наиболее перспективной, а возможность в детском и юношеском возрасте ограничиться немедикаментозными методами воздействия является привлекательной.

Целью создания данных рекомендаций является определение показаний к проведению в детском и подростковом возрасте немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции факторов риска для снижения риска развития будущих ССЗ. Для этого необходимо своевременно выявлять факторы риска с учетом возрастных критериев, оценивать степень риска данной категории пациентов и, используя имеющиеся международные и национальные рекомендации и целевые показатели, применять необходимые и допустимые в этом возрасте методики лечения, подтвердившие свою эффективность в снижении риска развития ССЗ во взрослой жизни.

## СОДЕРЖАНИЕ

### 1. Значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков для формирования сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни

1.1 Морфологические проявления атеросклероза .....	11
1.2 Стратификация риска развития ССЗ и алгоритм ведения детей и подростков с различной степенью риска .....	11

### 2. Выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков

2.1 Артериальная гипертензия .....	12
2.2 Избыточная масса тела и ожирение .....	16
2.3 Нарушения липидного обмена .....	18
2.4 Инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена .....	20

2.5 Курение .....	21
2.6 Физическая активность .....	22

### 3. Методы профилактики и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков

3.1 Методы профилактики .....	23
3.2 Рекомендации по физической активности .....	24
3.3 Профилактика курения .....	26
3.4 Принципы здорового питания .....	27
3.5 Профилактика и лечение ожирения .....	28
3.6 Лечение нарушений липидного обмена .....	30
3.7 Коррекция инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена .....	31
3.8 Лечение артериальной гипертензии .....	31

Список литературы .....	33
-------------------------	----

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия	НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
АД	- артериальное давление	НУО	- нарушения углеводного обмена
АЛТ	- аланиновая трансаминаза	ОГТТ	- оральные глюкозотолерантные тесты
АСТ	- аспарагиновая трансаминаза	ОСА	- общая сонная артерия
БРА	- блокатор рецепторов ангиотензина	ОТ	- окружность талии
ВЗК	- воспалительные заболевания кишечника	ОХС	- общий холестерин
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека	РКИ	- рандомизированные клинические исследования
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения	РЧСС	- резерв частоты сердечных сокращений
ВПС	- врожденный порок сердца	САД	- систолическое артериальное давление
ГКМП	- гипертрофическая кардиомиопатия	СГХС	- семейная гиперхолестеринемия
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка	СД1	- сахарный диабет 1 типа
ТГ	- триглицериды	СД2	- сахарный диабет 2 типа
ДАД	- диастолическое артериальное давление	Сис	- серия исследований
ДЛП	- дислипидемия	СКВ	- системная красная волчанка
ЗОЖ	- здоровый образ жизни	СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
иАПФ	- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ИБС	- ишемическая болезнь сердца	ТГ	- триглицериды
ИМ	- инфаркт миокарда	ТТГ	- тиреотропный гормон
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка	УЗИ	- ультразвуковое исследование
ИМТ	- индекс массы тела	ФА	- физическая активность
ИР	- инсулинорезистентность	ФР	- фактор риска
ИСГ	- изолированная систолическая гипертензия	ХБП	- хроническая болезнь почек
ЛП(а)	- липопротеин (а)	ХС ЛВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
МЕТ	- метаболический эквивалент	ХС ЛНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
МС	- метаболический синдром	ХС не-ЛВП	- холестерин не липопротеинов высокой плотности
МТ	- масса тела	ЧСС	- частота сердечных сокращений
МЭ	- мнение экспертов	ЭКГ	- электрокардиография
НАЖБП	- неалкогольная жировая болезнь печени	Эхо КГ	- эхокардиография
		ЮРА	- ювенильный ревматоидный артрит

## 1. ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВЗРОСЛОЙ ЖИЗНИ

### 1.1 Морфологические проявления атеросклероза у детей и подростков

В основу концепции возникновения атеросклеротического процесса, начиная с детского возраста, были положены морфологические данные, убедительно продемонстрировавшие, что в аорте детей, умерших от различных причин, уже в возрасте до 4 лет выявляются липидные пятна и полосы, в дальнейшем их количество увеличивается. В детстве изменения в сосудистой стенке проходят различные стадии.

Наиболее ранней, «безлипидной», стадией атеросклеротического процесса является утолщение интимы сосудов за счет пролиферации гладкомышечных клеток, эластических и коллагеновых волокон, возникающей вскоре после рождения. На следующей стадии возникают липидные пятна и полосы, которые располагаются в разных участках артериальной системы и не являются препятствием для циркуляции крови. Липидные отложения в интима аорты встречаются у 16% детей первых месяцев жизни, у половины детей в возрасте от 1 до 2 лет и практически у всех детей после трехлетнего возраста. Размер липидных пятен и полос начинает быстро увеличиваться после 8 лет, к 15 годам липидные полосы занимают от 15 до 90% площади аорты. Установлено, что большая часть полос подвергается регрессу, другие переходят в более выраженную стадию атеросклеротического процесса – атеросклеротические бляшки. Липидные полосы в коронарных артериях выявляются у 4-6%, а атеросклеротические бляшки у 2-4% детей и подростков 6-15 лет. Сужение просвета коронарных сосудов до 10-30% практически не вызывает гемодинамических изменений. Для детей и подростков характерно бессимптомное течение атеросклеротического процесса без клинических проявлений. Латентная фаза коронарного атеросклероза может продолжаться 20 и более лет.

В классических исследованиях, выполненных в конце 20 века (PDAY Study, Bogalusa Heart Study, CARDIA Study [1,2]), в которых изучались проявления атеросклероза у детей, подростков и лиц молодого возраста, была установлена тесная взаимосвязь между уровнем артериального давления, липидов, гликированного гемоглобина, индексом массы тела, курением и выраженностью атеросклеротического процесса в аорте и коронарных артериях.

С помощью различных информативных методов прижизненной диагностики атеросклеротического поражения сосудистой стенки было показано, что факторами, влияющими на выраженность атеросклеротического поражения и кальцификацию коронарных артерий, являются артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, ожирение и др. [3,4,5].

### 1.2 Стратификация риска развития ССЗ и алгоритм ведения детей и подростков с различной степенью риска

Выделение комплекса факторов, способствующих развитию атеросклероза и ССЗ, является одним из достижений современной кардиологии. Концепция факторов риска сложилась в результате обобщения данных крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований. Эта концепция является основой профилактики сердечно-сосудистой патологии. К основным факторам риска относят гиперхолестеринемию, АГ и курение, комбинация этих факторов повышает

риск возникновения ССЗ в 3-10 раз. Помимо этих факторов признается значение влияния на развитие ССЗ таких факторов как пол, возраст, наследственная предрасположенность к ССЗ, гиподинамия, избыточная масса тела и ожирение, психоэмоциональное напряжение, метаболические нарушения, повышение уровня триглицеридов, снижение ХС ЛВП, нарушения углеводного обмена. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии 2018 года приводится обновленный перечень ФР ССЗ у пациентов с АГ, в который были включены пол, возраст, курение (в настоящее время и в прошлом), ОХС, ХС ЛВП, мочевиная кислота, сахарный диабет, избыточная МТ или ожирение, семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин в возрасте < 65 лет), семейный анамнез раннего начала гипертензии, ранняя менопауза, сидячий образ жизни, психосоциальные и социально-экономические факторы и ЧСС в покое > 80 уд/мин (6). В последних Рекомендациях Европейского общества гипертензии 2023 года дополнительно внесены такие ФР ССЗ у пациентов с АГ как ХС не-ЛВП, анамнез злокачественной гипертензии, низкий вес при рождении, ЛП(а), осложнения беременности (повторные выкидыши, преждевременные роды, гипертензия, гестационный диабет), миграция, воздействие загрязнения воздуха и шума (7).

Морфологические данные о раннем становлении атеросклеротического процесса, а также тот факт, что многие ФР можно устранить в ходе профилактического вмешательства, привели к тому, что концепция факторов риска была экстраполирована на детскую популяцию.

Важнейшими модифицируемыми ФР ССЗ у детей и подростков были признаны АГ, ДЛП, включающая гомозиготную и гетерозиготную СГХС, нарушения углеводного обмена (предиабет и сахарный диабет 2 типа), избыточный вес и ожирение, метаболический синдром, недостаточная физическая нагрузка, курение, неправильное питание [8,9].

Важным вопросом при определении значения ФР ССЗ у детей для формирования сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни являются данные об их устойчивости. Ответ на этот вопрос дают исследования проспективного характера, в которых ведётся динамическое наблюдение за уровнем ФР у детей. Выявленная в ходе этих исследований высокая устойчивость ФР ССЗ начиная с детского возраста подтвердила так называемую «гипотезу прослеживания», трекинга, согласно которой у значительного процента детей и подростков факторы риска сохраняют устойчивость в течение жизни [2,10,11]. Прежде всего это относится к таким ФР как АГ [12,13,14] и ожирение [15]. С ростом распространенности ожирения у детей и подростков увеличивается частота формирования МС, АГ, НАЖБП и другой коморбидной патологии, что изменяет структуру детской заболеваемости, приближая ее к структуре заболеваемости лиц старшего возраста. Более половины подростков с ожирением имеют, по меньшей мере, один, и 10% – три и более ФР ССЗ, включая дислипидемию, АГ и инсулинорезистентность. Именно МС, возникающий в детском и подростковом возрасте и объединяющий комплекс ФР ССЗ и СД 2 типа: абдоминальное ожирение, АГ, нарушение углеводного и липидного обмена, по данным ряда проспективных исследований, продолжавшихся с 1970-х по 2000-е годы, повышает риск ССЗ через 24-31 года и риск сахарного диабета 2 типа через 14-31 лет [16,17]. К устойчивым ФР ССЗ можно также отнести поведенческие факторы риска: курение, неправильное питание, недостаточную физическую активность. Так, большинство подростков, которые курят регулярно, продолжают курить и во взрослом состоянии; при этом

из них только 5% считают, что будут курить через 5 лет, хотя реально курят 75%. В 15 лет уже каждый десятый подросток имеет выраженную никотиновую зависимость [9].

Помимо традиционных ФР ССЗ показано, что в детском и подростковом возрасте риск ССЗ в будущей жизни повышают такие заболевания и состояния как СД 1 типа, ХБП, лечение по поводу онкологических заболеваний, хронические воспалительные заболевания, например, ювенильный ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и др. [18,19,20,21]. Повышенный риск развития ССЗ во взрослой жизни имеется и при врожденных или приобретенных аномалиях сосудов, пороках сердца, кардиомиопатиях, после трансплантации органов [22,23,24].

На основании этих и других исследований в 2006 году была предложена стратификация риска ССЗ в детском и подростковом возрасте (табл. 1) [25].

К категории высокого риска были отнесены дети и подростки с гомозиготной СГХС, СД2, терминальная стадия почечной недостаточности, СД1, болезнь Кавасаки с наличием аневризм, васкулопатия после трансплантации паренхиматозных органов, перенесшие рак в детстве (реципиенты стволовых клеток). К категории умеренного риска – дети и подростки с тяжелым ожирением, гетерозиготной СГХС, подтвержденной АГ, коарктацией аорты, повышенным уровнем ЛП(а), преддиализной стадией ХБП, аортальным стенозом, перенесшие рак в детстве (облучение грудной клетки). Кроме категорий высокого и умеренного риска ССЗ в данной стратификации была выделена группа детей и подростков без высокого и умеренного риска, но все же имеющих повышенный по сравнению со здоровыми детьми риск развития ССЗ во взрослой жизни. В эту группу вошли пациенты с ожирением, инсулинорезистентностью с сопутствующими дислипидемией, НАЖБП, поликистозом яичников, гипертензией белого халата, ГКМП и другими кардиомиопатиями, легочной гипертензией, хроническими воспалительными заболеваниями (ЮРА, СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника, ВИЧ), ВПС, аномальными коронарными артериями или транспозицией магистральных артерий, перенесшие рак (только кардиотоксическая химиотерапия), с болезнью Кавасаки с регрессом аневризм. Данный вариант стратификации риска у детей и подростков сохраняет свое значение и в настоящее время [26].

На основании данной стратификации риска создан алгоритм ведения детей и подростков, имеющих различную степень риска ССЗ [26]. В настоящих рекомендациях предлагается модифицированный вариант алгоритма (рис. 1).

Согласно данному алгоритму на первом этапе формируются группы детей и подростков, которые в связи с наличием ри-

ска ССЗ требуют специального обследования с выявлением и оценкой всех традиционных ФР ССЗ (НУО, курение, семейный анамнез ранних ССЗ, АГ, избыточная масса тела и ожирение, ДЛП, физическая активность) [26]. При выявлении 2-х и более из перечисленных ФР пациента переводят в более высокую категорию риска. На следующем этапе в зависимости от категории риска требуется установить целевые значения АД, ИМТ, ХС ЛНП, глюкозы и гликированного гемоглобина, которые следует достичь сначала с помощью немедикаментозных и в ряде случаев медикаментозных лечебных мероприятий (табл. 2).

## 2. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### 2.1 Артериальная гипертензия

АГ встречается у 40% взрослого населения. При этом у 18,5% мужчин и 30,4% женщин, страдающих АГ, отмечалось повышенное АД в детском или подростковом возрасте. Результаты отечественных и зарубежных продолжительных проспективных исследований показали, что САД и ДАД увеличиваются с возрастом как у мальчиков, так и у девочек, но после 15-16 лет у юношей отмечается более значительное повышение САД, а после 18 лет – и более значительное повышение ДАД; эти различия сохраняются вплоть до зрелого взрослого возраста. В возрастном промежутке от 12-13 до 18 лет отмечаются наибольший прирост и самая высокая скорость повышения САД и ДАД. Возрастная динамика САД и ДАД на протяжении от раннего подросткового до зрелого взрослого возраста у лиц обоего пола сопряжена с однонаправленной динамикой массы тела и ИМТ. Риск развития АГ во взрослой жизни у мальчиков-подростков с повышенным АД в 2,3 раза, а у девочек-подростков в 2,9 раза выше по сравнению с мальчиками и девочками, которые имеют нормальное АД [8,9,13].

Независимо от того, является ли АГ эссенциальной или вторичной, ее влияние на развитие атеросклероза в молодом возрасте и ССЗ во взрослой жизни подтверждено [28]. В то же время следует отметить, что в детском и подростковом возрасте особое значение приобретает проведение специального обследования для уточнения природы АГ и исключения ее вторичного характера. Наиболее важно осуществлять такую дифференциальную диагностику в возрасте до 12 лет, так как в разные возрастные периоды причины АГ существенно отличаются, а эссенциальная гипертензия становится ведущей причиной повышения АД после 16 лет (табл. 3).

При выявлении АГ помимо специального обследования для диагностики вторичной гипертензии необходимо проводить комплексное обследование, направленное на оценку наличия

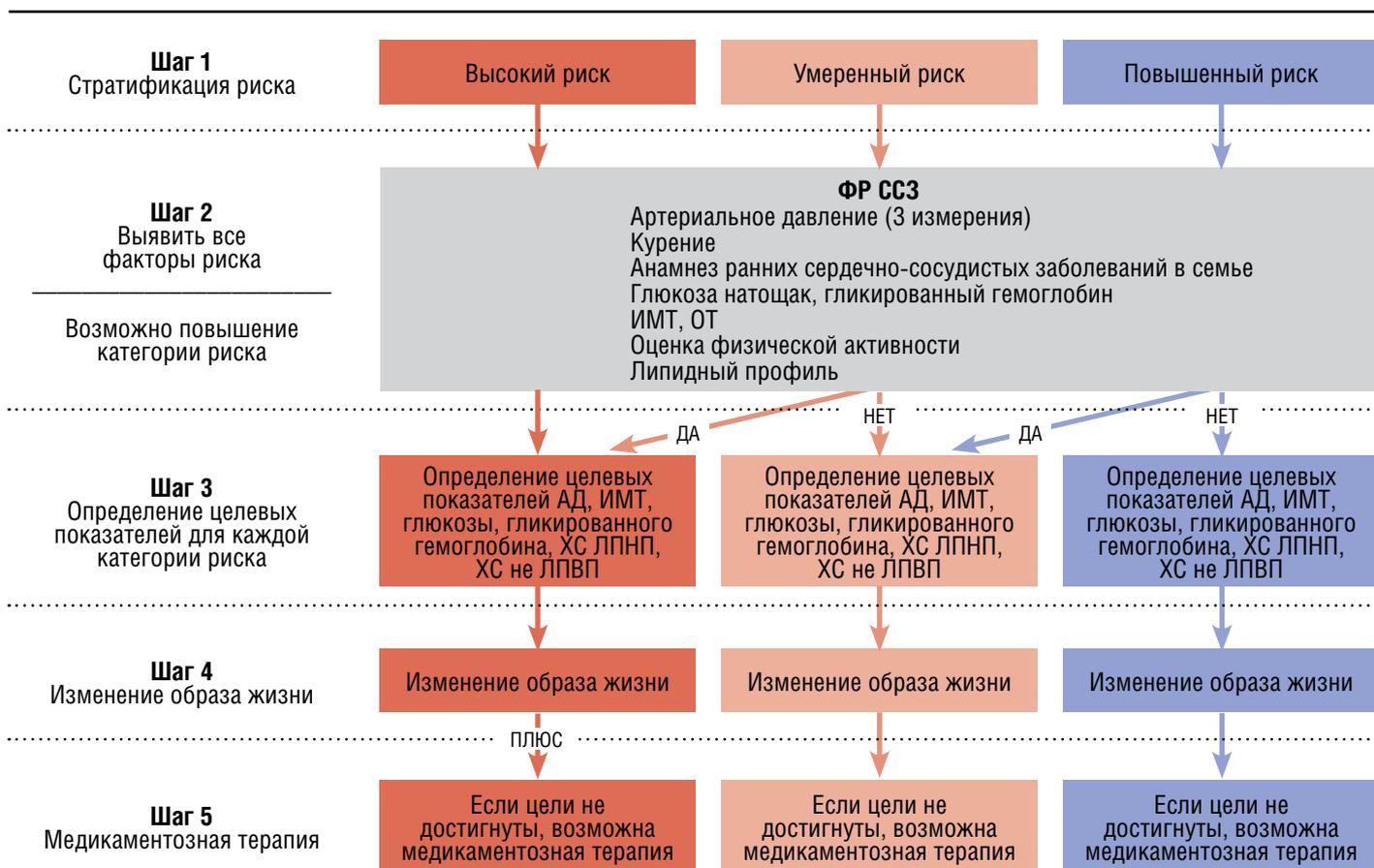
**Таблица 1. Стратификация риска ССЗ в детском и подростковом возрасте в зависимости от имеющихся заболеваний и состояний**  
**Table 1. Cardiovascular risk stratification in childhood and adolescence according to presenting diseases and conditions**

Категория	Состояние
Высокий риск	Гомозиготная СГХС, СД2, терминальная стадия почечной недостаточности, СД1, болезнь Кавасаки с наличием аневризм, васкулопатия после трансплантации паренхиматозных органов, перенесшие рак в детстве (реципиент стволовых клеток)
Умеренный риск	Тяжелое ожирение, гетерозиготная СГХС, подтвержденная артериальная гипертензия, коарктация аорты, ЛП(а), преддиализная стадия ХБП, аортальный стеноз, перенесшие рак в детстве (облучение грудной клетки)
Повышенный риск по сравнению со здоровыми детьми и подростками	Ожирение, инсулинорезистентность с сопутствующими дислипидемией, НАЖБП, поликистозом яичников, гипертензия белого халата, ГКМП и другие кардиомиопатии, легочная гипертензия, хронические воспалительные состояния (ЮРА, СКВ, ВЗК, ВИЧ), ВПС, аномальные коронарные артерии или транспозиция магистральных артерий, детский рак (только кардиотоксическая химиотерапия), болезнь Кавасаки с регрессом аневризм

других ФР ССЗ, а также поражений органов-мишеней (табл. 4).

Современные представления о диагностике и лечении АГ у детей и подростков представлены в ряде международных и национальных рекомендаций, созданных в последние годы

[14,27]. Несмотря на некоторые различия в классификации и определении целевых уровней АД, в целом данные рекомендации отражают единые подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению детей и подростков с АГ.



**Рисунок 1. Алгоритм стратификации риска и лечения детей и подростков с различной степенью риска ССЗ**  
Figure 1. Risk-stratification and treatment algorithm for children and adolescents with different cardiovascular risk categories

**Таблица 2. Целевые показатели для детей с различными степенями риска**  
Table 2. Treatment targets in children with different cardiovascular risk categories

Показатель	Высокий риск	Умеренный риск	Повышенный риск
Гликозилированный гемоглобин, HbA 1c	< 5,7%	< 5,7%	< 5,7%
Уровень глюкозы в плазме крови натощак	< 5,5 ммоль/л	< 5,5 ммоль/л	< 5,5 ммоль/л
ХС ЛНП	< 2,6 ммоль/л	< 3,4ммоль/л	< 3,4ммоль/л
ТГ	< 1,7 ммоль/л	< 1,7 ммоль/л	< 1,7 ммоль/л
ИМТ	< 95-й процентиля для данного возраста и пола	< 95-й процентиля для данного возраста и пола	< 95-й процентиля для данного возраста и пола
АД	< 90-й процентиля для данного возраста и пола или < 130/85 мм рт. ст.	< 90-й процентиля для данного возраста и пола или < 130/85 мм рт. ст.	< 90-й процентиля для данного возраста и пола или < 130/85 мм рт. ст.
Интенсивная модификация образа жизни	Диета с соблюдением принципов рационального питания, нормализация массы тела, надлежащий уровень физической активности		
	Модификация образа жизни и диета + начало медикаментозной терапии	Модификация образа жизни и диета 6 мес. Если цели не достигнуты, медикаментозная коррекция	Модификация образа жизни и диета 12 мес. Если цели не достигнуты, медикаментозная коррекция

В 2020 году Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и Ассоциацией детских кардиологов были утверждены клинические рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков» [12].

Во всех этих рекомендациях предлагается проводить скрининг АД всем детям начиная с возраста 3 лет, что дает возможность осуществлять раннюю диагностику бессимптомных форм АГ в детском возрасте. Частота измерения АД на визитах у врача, начиная с 3-х летнего возраста, составляет 1 раз в год.

**Таблица 3. Наиболее частые причины артериальной гипертензии в различные возрастные периоды**  
**Table 3. Most frequent causes of arterial hypertension in different age periods**

До 1 года	1-6 лет	7-12 лет	Подростки
Тромбоз почечных артерий или вен	Стеноз почечных артерий	Паренхиматозные заболевания почек	Эссенциальная АГ
Стеноз почечных артерий	Паренхиматозные заболевания почек	Реноваскулярная патология	Паренхиматозные заболевания почек
Врожденные аномалии почек	Опухоль Вильмса	Коарктация аорты	Реноваскулярная АГ
Коарктация аорты	Нейробластома	Эссенциальная АГ	Врожденная дисфункция коры надпочечников, гипертоническая форма
Бронхолегочная дисплазия	Коарктация аорты	Болезнь и синдром Иценко-Кушинга	Феохромоцитома
	Опухоль надпочечников (кортикостерома)	Феохромоцитома	Синдром Иценко-Кушинга
	Болезнь Иценко-Кушинга (аденома гипофиза)	Неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаясу)	Узелковый периартериит
	Феохромоцитома	Узелковый периартериит	
	Узелковый периартериит		

**Таблица 4. Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с АГ**  
**Table 4. List of laboratory tests and diagnostic procedures in patients with arterial hypertension**

Объем исследований	Лабораторные и диагностические процедуры
Рекомендуемый	Клинический анализ крови
	Общий анализ мочи
	Биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкоза)
	Липидный профиль (ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП в сыворотке крови, ТГ в сыворотке крови)
	ЭКГ
	ЭхоКГ
	Общий анализ мочи с микроскопическим исследованием осадка, количественной оценкой альбуминурии или отношения альбумина к креатинину в утренней порции или при невозможности оценки альбуминурии – качественная оценка протеинурии
	Расчет скорости клубочковой фильтрации
	УЗИ почек
	Осмотр глазного дна
Дополнительный	Клиренс креатинина
	Суточная экскреция белка с мочой
	Суточная экскреция альбумина с мочой
	Кальций в сыворотке крови
	Мочевая кислота в сыворотке крови
	Гликозилированный гемоглобин в сыворотке крови
	ТТГ в сыворотке крови
	Оральный глюкозотолерантный тест

**Таблица 5. Классификация артериальной гипертензии у детей и подростков**  
**Table 5. Classification of arterial hypertension in children and adolescents**

Категория	0-15 лет Процентили САД и/или ДАД	16 лет и старше САД и/или ДАД мм рт. ст.
Нормальное	< 90-го	< 130/85
Высокое нормальное	≥ 90-го до < 95-го перцентиля	130-139/85-89
Артериальная гипертензия	≥ 95-го перцентиля	≥ 140/90
Артериальная гипертензия 1 степени	От 95-го до 99-го перцентиля и 5 мм рт. ст.	140–159/90–99
Артериальная гипертензия 2 степени	> 99-го перцентиля + 5 мм рт. ст.	≥ 160/100
Изолированная систолическая гипертензия	САД ≥ 95-го перцентиля и < ДАД 90-го перцентиля	≥ 140/< 90

В группах повышенного риска ССЗ (табл. 1) измерение АД необходимо проводить при каждом посещении педиатра.

У детей и подростков выделяют нормальное АД, высокое нормальное АД и артериальную гипертензию 1 и 2 степени (табл. 5).

Нормальное АД – средние уровни САД и ДАД на трех визитах, меньшие 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста, менее 120/80 мм рт. ст. для детей до 16 лет и менее 130/85 мм рт. ст. для подростков старше 16 лет.

Высокое нормальное (синоним повышенное) АД – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие 90-й перцентиль, но меньшие 95-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. Эксперты американской академии педиатрии предлагают считать за повышенное АД значения, или равные или превышающие 120/80 мм рт. ст. (даже если это значение меньше 90-го перцентиля), но меньшие 95-го перцентиля (27).

У детей старше 16 лет можно использовать единые критерии для диагностики высокого нормального АД  $\geq 130$ -139/85-89 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие 95-й перцентиль для данного возраста, пола и роста, для детей от 1 до 16 лет. У детей старше 16 лет можно использовать единые критерии для диагностики АГ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Применение единого критерия предлагается для установления лучшей приемственности в диагностики АГ у детей и взрослых. Единые критерии определения степени АГ для подростков старше 16 соответствуют единым критериям, используемым при определении степени АГ у взрослых [29,30]. Использование единых критериев более удобно для практического использования, так как уменьшает время врача при применении им перцентильных таблиц.

Артериальная гипертензия подразделяется на 2 степени. Уровень АД при АГ 1 степени варьирует от 95-го до 99-го перцентиля + 5 мм рт. ст. для детей менее 16 лет и 140-159/90-99 мм рт. ст. для подростков старше 16 лет. Уровень АД при АГ 2 степени более 99-го перцентиля + 5 мм рт. ст. для детей менее 16 лет и  $\geq 160/100$  мм рт. ст. для подростков старше 16 лет. Также выделяют изолированную систолическую АГ.

Диагностические критерии АГ у детей базируются на концепции увеличения уровня АД с возрастом и зависимости уровня АД от площади поверхности тела, в связи с этим методика диагностики АГ, используемая у лиц старше 18 лет, основанная на единых критериях для детей, не применима. Она может быть использована только у подростков старше 16 лет, у которых зависимость АД от параметров веса и роста менее выражена, в связи с этим диагностика АГ у детей и подростков до 16 лет проводится с использованием специальных упрощенных перцентильных таблиц, составленных с учетом пола, возраста и длины тела пациентов, основанных на результатах популяционных исследований, и состоит из следующих этапов:

1) вычисление средних значений САД и ДАД на основании трёх измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 минуты;

2) сопоставление средних значений САД и ДАД пациента, полученных по результатам трехкратного измерения АД на одном визите, с 90-м и 95-м перцентильями АД, представленными в специальных таблицах и соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента [14]. У подростков 16 лет используются единые критерии диагностики нормального (менее 130/85 мм рт. ст.), высокого нормального АД и артериальной гипертензии ( $\geq 130/85$  мм рт. ст. и  $\geq 140/90$  мм рт. ст., соответственно);

3) сравнение средних значений САД и ДАД, зарегистрированных у пациента на трех визитах, с интервалом между визитами от 2 недель до 6 месяцев, с 90-м и 95-м перцентильями

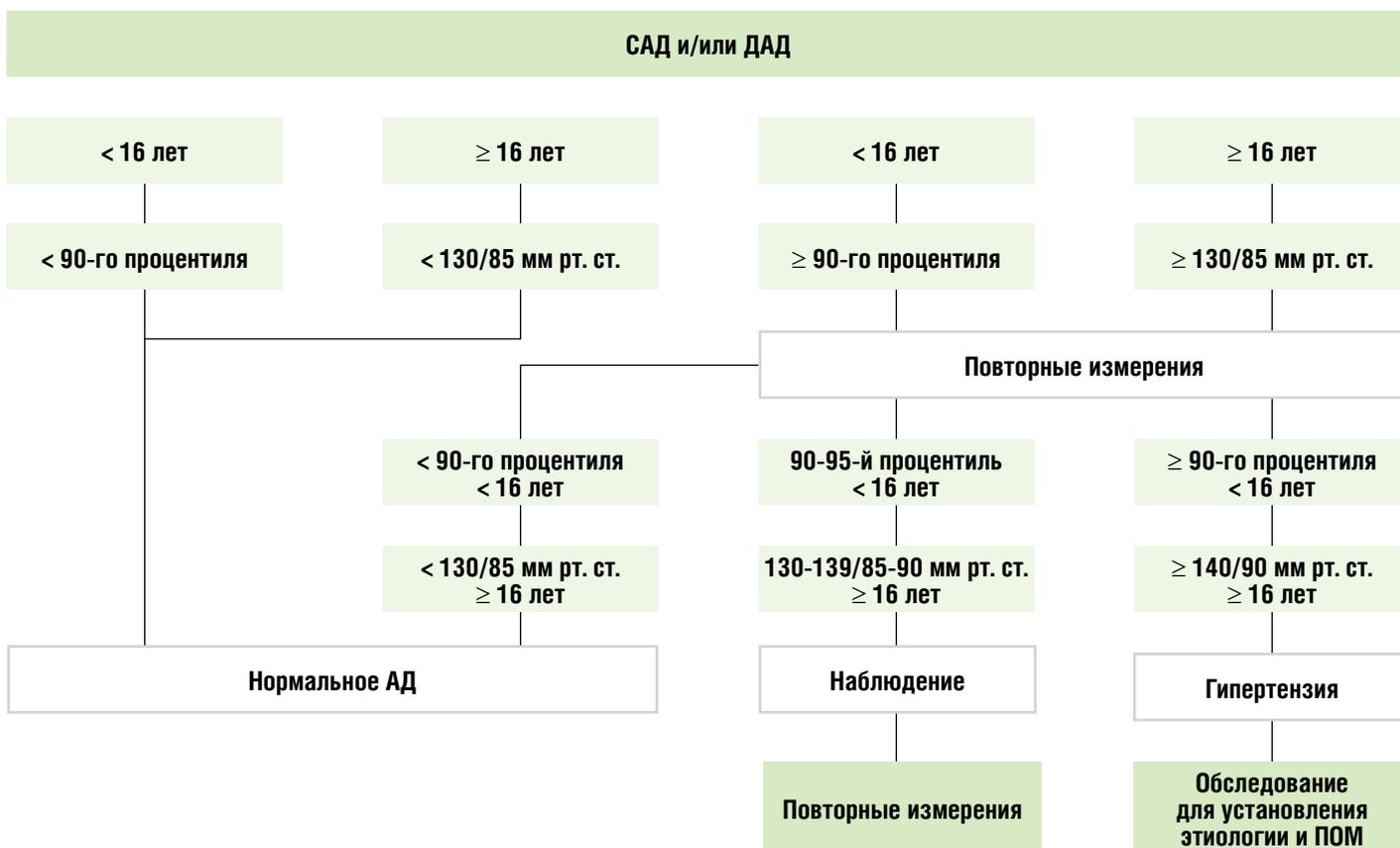


Рисунок 2. Алгоритм диагностики АГ у детей и подростков

Figure 2. Algorithm of arterial hypertension diagnosis in children and adolescents

АД, соответствующими полу, возрасту и процентилю роста пациента, используется для определения критериев нормального АД, высокого нормального АД или артериальной гипертензии.

Алгоритм диагностики АГ у детей и подростков представлен на рисунке 2 [12].

## 2.2 Избыточная масса тела и ожирение

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Клинико-социальная значимость ожирения в детском и подростковом возрасте обусловлена высокой распространенностью, быстро прогрессирующим течением с формированием широкого спектра коморбидной патологии и недостатком эффективных и безопасных методов лечения. Распространенность ожирения в общемировой детской популяции составляет 5,6% среди девочек и 7,8% среди мальчиков в возрасте 5-19 лет [31]. Данные по распространенности ожирения в странах Европейского региона ВОЗ были получены в 2015-2017 гг. в ходе исследования COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative), проводимого под эги-

дой ВОЗ, которое включало 35 стран и показало, что избыточная масса тела имеется у 9-43% мальчиков и 5-43% девочек в возрасте 6-9 лет, а ожирение – у 2-21% мальчиков и 1-19% девочек [32]. По результатам данного исследования при обследовании детей 7-летнего возраста с применением критериев диагностики ВОЗ избыточная масса тела была выявлена у 23,2% детей в г. Москве (23,9% мальчиков, 22,5% девочек) и у 22,7% детей в г. Екатеринбурге (24,8% мальчиков и 20,6% девочек), а ожирение – у 8,4% детей в г. Москве и г. Екатеринбурге (9,9% мальчиков и 7,0% девочек в г. Москве, 10,8% мальчиков и 6,2% девочек в г. Екатеринбурге). По данным систематического обзора и мета-анализа, включавшего более 350 000 детей, в Российской Федерации распространенность ожирения составляет 1,2-25,3% в зависимости от возраста, пола и региона проживания [33].

Избыток массы тела появляется в результате длительно существующего положительного баланса энергии. В большинстве случаев ожирение не имеет явной генетической причины,

**Таблица 6. Факторы риска развития ожирения у детей и подростков**

**Table 6. Obesity risk factors in children and adolescents**

Уровень	Факторы риска
Общественный	Реклама продуктов и напитков с высоким содержанием критически значимых пищевых веществ (пищевая соль, сахар, трансизомеры жирных кислот) Низкий социально-экономический статус
Образовательные учреждения и ближайшее окружение	Недоступность домашней или другой свежеприготовленной пищи Легкая доступность точек быстрого питания Отсутствие условий для безопасной физической активности Небезопасная окружающая среда
Семейный	Родительский стиль кормления (авторитарный или позволяющий) Употребление напитков с добавленным сахаром Большой размер порций Употребление калорийных снеков Приемы пищи вне дома Большая продолжительность «экранного времени» (время, проводимое за компьютером или просмотром телевизора) Малоподвижное времяпрепровождение Недостаточная продолжительность сна Пассивное курение Психологический стресс
Индивидуальный уровень	1. Генетические факторы: · моногенные и полигенные синдромы · эпигенетическое действие 2. Пренатальный риск: · ожирение у родителей · набор массы тела матерью во время беременности · гестационный сахарный диабет · курение матери 3. Постнатальный риск: · высокая/низкая масса тела при рождении · раннее прекращение грудного вскармливания и искусственное вскармливание · быстрое увеличение массы тела в грудном и раннем возрасте · раннее использование антибиотиков 4. Риск в детском и подростковом возрасте: · эндокринные нарушения · дети и подростки с особыми потребностями: расстройства аутистического спектра, нарушения развития, миеломенингоцеле · синдром дефицита внимания и гиперактивности · использование лекарственных препаратов, вызывающих увеличение массы тела · депрессия

поскольку является результатом взаимодействия множества факторов, нарушающих метаболизм. Предполагается, что более 95% случаев ожирения развиваются вследствие неспособности генетически предрасположенных лиц адаптировать свое поведение к действию среды, способствующему формированию ожирения [34,35].

Способствующая возникновению ожирения окружающая среда, включающая доступность пищи с высоким содержанием добавленного сахара и насыщенных жиров, культурные традиции и социальное поведение пациентов и членов их семей, место проживания и другие факторы, способствующие повышению потребления и недостаточному расходу энергии, повышает риск развития ожирения, в том числе через эпигенетические механизмы регуляции, в течение всей жизни. Основные причины развития избыточной массы тела и ожирения у детей были приведены в виде таблицы в клинических рекомендациях по диагностике и лечению детей и подростков с ожирением [36]. В настоящих рекомендациях приводится ее модифицированный вариант (табл. 6).

Ключевым фактором негативного влияния ожирения на состояние здоровья является развитие коморбидной патологии с поражением большинства органов и систем организма,

прогрессирующей в течение жизни и определяющей высокие показатели неинфекционной заболеваемости и смертности у взрослых (табл. 7) [31].

Диагностика ожирения в детском возрасте имеет свои особенности. Так же, как у взрослых, для установления диагноза используют ИМТ, однако его необходимо сопоставлять с возрастом и полом конкретного пациента. Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по данным стандартных отклонений ИМТ (SDS). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять, как ИМТ, равный или более +2,0 SDS, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах  $\pm 1,0$  SDS [37]. На сайте ВОЗ представлены нормативные значения роста и массы тела для детей в виде таблиц и кривых для возраста 0-5 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru/>) и для возраста 5-19 лет ([http://who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)). Кроме этого, для диагностики избыточной массы тела и ожирения у детей могут использоваться программные средства ВОЗ Anthro (для возраста 0-5 лет) и AnthroPlus (для возраста 5-19 лет) для персональных компьютеров (<http://who.int/childgrowth/software/en/>).

**Таблица 7. Коморбидная патология и осложнения при ожирении у детей и подростков**  
**Table 7. Comorbidity and obesity complications in children and adolescents**

Осложнения	Заболевания и состояния	
Кардиоваскулярные	Артериальная гипертензия Дислипидемия	Эндотелиальная дисфункция Гипертрофия миокарда левого желудочка
Респираторные	Бронхиальная астма Обструктивное апноэ сна Нарушение толерантности к физической нагрузке	Нарушения сна Синдром гиповентиляции Ухудшение исхода респираторных инфекций
Эндокринные	Нарушение толерантности к глюкозе Поликистоз яичников Задержка или ускорение пубертата	Метаболический синдром Сахарный диабет 2 типа
Опорно-двигательные	Боль Острые повреждения Нарушение баланса и координации Нарушение походки	Постуральные нарушения Переломы Эпифизеолиз головки бедренной кости Болезнь Блаунта
Гастроинтестинальные	НАЖБП Желчнокаменная болезнь	Запоры Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь
Ренальные	Гломерулосклероз	Энурез
Кожные	Черный акантоз	Псориаз
Неврологические	Внутричерепная гипертензия	
Стоматологические	Кариес	Заболевания периодонта
Психосоциальные	Низкая самооценка Депрессия Тревожность	Нарушения пищевого поведения Неудовлетворенность образом тела
Физические функции	Нарушение моторных навыков Слабость Нарушение подвижности и низкая ФА	Снижение качества жизни, связанного со здоровьем
Заболевания взрослых	ИБС Некоторые онкологические заболевания Бесплодие	Остеоартрит Сахарный диабет 2 типа Ожирение у взрослых

Диагностика ожирения при повышенных значениях ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков, если проводится без оценки состава тела. Для объективной оценки пищевого статуса необходимо исследование состава тела с определением количества жировой и безжировой массы тела. В настоящее время существует несколько методов для определения состава тела: калиперометрия, биоимпедансометрия, воздушная плетизмография, рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. В повседневной клинической практике отдают предпочтение наиболее доступным и эффективным методам, обладающим высокой разрешающей способностью. Наиболее доступным и информативным методом оценки состава тела является биоимпедансный анализ, который позволяет измерить количество жировой и безжировой массы тела, общей воды организма, массы скелетной мускулатуры [38].

Помимо измерения роста и массы тела антропометрические измерения должны включать определение окружности талии (ОТ). Высокие значения ОТ свидетельствуют о наличии абдоминального ожирения и служат дополнительными маркерами инсулинорезистентности. Кроме того, они позволяют определить риск возникновения ССЗ, ассоциированный с избытком висцеральной жировой массы. У детей и подростков абдоминальное ожирение может быть диагностировано при значениях окружности талии > 90-го перцентиля кривой распределения [9]. У подростков старше 16 лет можно использовать критерии, аналогичные взрослым: у девушек-подростков 16 лет и старше абдоминальное ожирение диагностируется при ОТ > 80 см, а у юношей-подростков при ОТ > 94 см.

Также как при АГ, у детей и подростков с ожирением следует активно выявлять другие ФР ССЗ: нарушения углеводного обмена (определение уровня глюкозы плазмы натощак и при проведении орального глюкозотолерантного теста), дислипидемию (определение уровня общего холестерина, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), АГ для диагностики метаболического синдрома, НАЖБП (УЗИ органов брюшной полости, определение уровня трансаминаз).

### 2.3 Нарушения липидного обмена

Нарушения в системе липидного обмена, проявляющиеся в виде атерогенных гиперлипидемий или дислипидемий и являющиеся ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, часто развиваются в детском возрасте.

Причины нарушений липидного обмена у детей и подростков разнообразны. В детском и подростковом возрасте метаболизм холестерина и других липидов, как правило, изменяется под воздействием генетических факторов и образа жизни (курения, психоэмоционального перенапряжения, гиподинамии, несоблюдения принципов здорового питания).

Первое определение уровня ОХС в крови целесообразно проводить у ребенка старше 2-х лет, но не позднее 10 лет и повторять измерение каждые 3-5 лет. В первые два года жизни ребенка концентрация ОХС в крови быстро повышается, достигая стабильного пика в возрасте 9-11 лет, что позволило считать этот возраст оптимальным для определения липидов крови. В пубертатный период уровень ОХС и ХС ЛНП снижается на 10-20% до завершения периода бурного роста, но в последующий этап жизни ребенка вновь повышается [39].

Установлены критерии нормальных липидных значений и нарушений липидного обмена у детей и подростков (табл. 8) [8,9,40].

Обследование, включающее полный липидный спектр крови натощак: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, в первую очередь, проводится среди детей, относящихся по стратификации риска к высокому, умеренному и повышенному риску, при повышении ОХС  $\geq 5,2$  ммоль/л, а также среди детей и подростков, родители которых имеют:

- раннее (до 55 лет) развитие ССЗ, обусловленных атеросклерозом (коронарную болезнь сердца, стенокардию, заболевание периферических сосудов, цереброваскулярную болезнь);
- высокий уровень ОХС  $\geq 6,2$  ммоль/л при отсутствии явных клинических проявлений ССЗ, связанных с атеросклерозом;
- семейную историю нарушений липидного обмена;
- ФР ССЗ (артериальную гипертонию, курение, гиподинамию, ожирение, сахарный диабет) даже при отсутствии семейного анамнеза ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Для исключения вариабельности липидных изменений детям рекомендуется выполнять анализ полного липидного спектра крови натощак два раза подряд. Так как причин повышения холестерина в детском возрасте немного, то обнаружение высокой концентрации ОХС в крови часто указывает на диагноз СГХС. СГХС представляет собой аутосомно-доминантное нарушение метаболизма холестерина, встречающееся в 1 из 250 случаев в гетерозиготной форме [41,42].

У пациентов с СГХС повышенный уровень общего ХС отмечается с рождения. Диагноз СГХС ставится на основании высоко-

Таблица 8. Классификация уровней липидов, липопротеидов и аполипопротеинов (апо) сыворотки крови у детей и подростков  
Table 8. Classification of lipids, lipoproteins and apolipoproteins(apo) levels in children`s and adolescents`s plasma

Показатели	оптимальные	пограничные	высокие	низкие
	< 75 перцентиля	75-95 перцентиль	> 95 перцентиля	
ОХС, ммоль/л	< 4,4	4,4-5,1	$\geq 5,2$	
ТГ, ммоль/л				
• 0-9 лет	< 0,85	0,85-1,12	$\geq 1,13$	
• 10-19 лет	< 1,0	1,0-1,46	$\geq 1,47$	
ХС ЛНП, ммоль/л	< 2,85	2,85-3,34	$\geq 3,35$	
ХС не-ЛВП, ммоль/л	< 3,2	3,2-3,6	$\geq 3,7$	
ХС ЛВП, ммоль/л	> 1,2	0,9-1,2		< 0,9
АпоВ, мг/дл	< 90	90-109	$\geq 110$	
АпоА1, мг/дл	> 120	110-120		< 110

го уровня ХС ЛНП (предполагать наличие гетерозиготной СГХС можно уже при уровне  $\geq 4,0$  ммоль/л), наличия сухожильных ксантом в области сухожилий мышц-разгибателей тыльной поверхности кистей и ахиллова сухожилия, размером более 1,3 см, и данных оценки по одному из диагностических алгоритмов. У больных детей образуются багровые сухожильные ксантомы и оранжево-желтые подкожные плоские и бугристые ксантомы на ягодицах, в локтевых ямках, на коленях и руках обычно в межпальцевых промежутках.

Для гомозиготной формы СГХС характерно раннее начало коронарной болезни, иногда в возрасте 5-10 лет, без лечения такие пациенты погибают в возрасте 30-40 лет. Уровень общего ХС у пациентов с гомозиготной формой СГХС превышает значения 15-20 ммоль/л. Для гетерозиготной формы СГХС уровень ОХС в пределах значений 7-12 ммоль/л. Уровень ХС ЛНП более 13 ммоль/л указывает на наличие гомозиготной СГХС, хотя возможны и более низкие значения, учитывая генетическую гетерогенность. Также следует учитывать, существование переходной зоны между гетерозиготной и гомозиготной СГХС, когда уровень ХС ЛНП колеблется от 8 до 13 ммоль/л [43,44,45].

Для диагностики СГХС у взрослых, а также у детей и подростков до 16 лет используют критерии Саймона Брума (Simon Broome registry), разработанные в Великобритании на основании крупных национальных регистров и включающие в себя уровень ОХС, клинические особенности и отягощенный семейный анамнез по СГХС и раннему возрасту развития ИБС [46,47].

На основании полученных результатов выставляется диагноз «определенной» или «вероятной» СГХС (табл. 9).

У детей и подростков помимо повышения уровня ОХС и ХС ЛНП, может регистрироваться снижение уровня ХС ЛВП и гипертриглицеридемия, при этом важное значение имеет показатель ХС не-ЛВП. Умеренным повышением уровня ТГ считается уровень 1,47-4,5 ммоль/л при уровне ХС не-ЛВП менее 3,7 ммоль/л. Значительным повышением ТГ считается уровень 4,5-11,3 ммоль/л или уровень 1,47-4,5 ммоль/л при ХС не-ЛВП  $\geq 3,7$  ммоль/л. Тяжелая гипертриглицеридемия диагностируется при ТГ  $> 11,3$  ммоль/л [26]. Умеренная гипертриглицеридемия чаще всего наблюдается при ожирении, инсулинорезистентности, СД 2 типа, МС. Значительная гипертриглицеридемия может возникать по тем же причинам, а также при наличии генетических полиморфизмов и при семейной форме. Тяжелая гипертриглицеридемия чаще всего наследственная, но, как правило, сочетается с МС, СД 2 типа и другими заболеваниями и состояниями, может сопровождаться повышением риска развития острого панкреатита.

ЛП (а) представляет собой макромолекулярный комплекс липопротеина низкой плотности и аполипопротеина (а), который является показателем значительно повышенного риска раннего атеросклероза и связанных с ним заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических сосудов). Аполипопротеин (а) имеет сходство с плазминогеном, в связи с чем может препятствовать фибринолизу и способствовать развитию тромбоза и тромбозэмболических осложнений. Уровень ЛП (а) является генетически обусловленной особенностью. К 2 годам он достигает стабильных значений и остается постоянным в течение всей жизни. Концентрация ЛП (а) варьируется у разных людей, при этом разница может быть

**Таблица 9. Критерии диагностики гетерозиготной СГХС Саймона Брума**  
**Table 9. Diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia (Simon Broome Registry)**

	Определенный диагноз СГХС	Вероятный диагноз СГХС
До 16 лет	ОХС $> 6,7$ ммоль/л или	ОХС $> 6,7$ ммоль/л или
	ХС ЛНП $> 4$ ммоль/л	ХС ЛНП $> 4$ ммоль/л
	в сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных:	в сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных:
	наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);	наличие ИМ в анамнезе родственника 2-1 степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства до 60 лет;
	положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена	ОХС $> 7,5$ ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС $> 6,7$ ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет
Взрослые	ОХС $> 7,5$ ммоль/л или	ОХС $> 7,5$ ммоль/л или
	ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л	ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л
	в сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных:	в сочетании с одним или двумя критериями из нижеперечисленных:
	наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);	наличие ИМ в анамнезе родственника 2-1 степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства до 60 лет;
	положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутации гена	ОХС $> 7,5$ ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства или повышение ОХС $> 6,7$ ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет

значительной. Увеличение количества ЛП (а) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Например, уровень ЛП (а) у детей, у родителей которых рано началась ИБС, в 2-3 раза выше по сравнению с детьми, чьи родители здоровы. У здорового человека норма ЛП (а) в крови 0-0,5 г/л [26].

#### 2.4 Инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена, развивающиеся на фоне инсулинорезистентности (ИР), являются независимыми факторами риска ССЗ. Под термином ИР принято понимать снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Доказано, что ИР является центральным звеном метаболических нарушений и самостоятельным фактором риска ССЗ. Результаты проспективных исследований показали, что повышенный уровень инсулина у взрослых способствует развитию ИБС и является независимым предиктором развития ИМ и смерти от ИБС. ИР связана с развитием осложнений ИМ в виде нарушений ритма и проводимости сердца, острой сердечной недостаточности. С ИР связывают развитие эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка, жировой инфильтрации миокарда [48].

В детском и подростковом возрасте основной причиной ИР является ожирение. Вместе с тем, следует помнить о физиологической гиперинсулинемии, наблюдающейся у подростков. Известно, что подростковый период характеризуется снижением чувствительности к инсулину. В исследовании здоровых подростков, у которых чувствительность к инсулину определялась на I стадии, а затем на стадии III-IV по шкале Таннера, было установлено, что за этот период отмечено 50% снижение чувствительности к инсулину. Эта тенденция не зависит от наличия ожирения и связана с увеличением концентрации гормона роста. Известно также, что уровень инсулина в норме выше у девушек по сравнению с мальчиками одного возраста, нарастание инсулина с годами и с увеличением массы наблюдается независимо от пола и достигает своего пика в середине полового развития, а к совершеннолетию наблюдается стабилизация этого показателя, и половые различия нивелируются. На основании этого наблюдения считается, что в отличие от «истинной» ИР, пубертатная не требует терапии и исчезает на поздних этапах полового развития самостоятельно. Однако этот факт существенно затрудняет диагностику «истинной» ИР в пубертатном возрасте и, особенно, у пациентов с ожирением [49]. Развитие нарушений углеводного обмена на фоне ИР можно представить в виде формирования «предиабета», к которому относят нарушенную гликемию натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, прогрессирование которого приводит к развитию СД 2 типа [50].

Для диагностики ИР в рутинной клинической практике используют индексы HOMA, Caro, Quicki, Matsuda. Наиболее простым в применении является индекс HOMA (Homeostasis Model Assessment), который вычисляется по формуле:  $[\text{Инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$ . Критерием диагностики ИР у взрослых служит значение индекса HOMA  $\geq 2,7$ , однако у детей и подростков отрезной точкой для ИР можно считать значение 3,2. Индекс Caro рассчитывается как отношение концентрации глюкозы крови (ммоль/л) к уровню инсулина (в мкЕд/мл), показатель  $< 0,33$  свидетельствует об ИР. Концентрация иммунореактивного инсулина в плазме крови утром натощак более 12,5 мкМЕ/мл и через 2 часа после нагрузки глюкозой более 28,5 мкМЕ/мл свидетельствует о наличии гиперинсулинемии.

Для диагностики нарушений углеводного обмена выполняют оральный глюкозо-толерантный тест. В утреннее время после 12-часового голодания оценивается концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак и через 120 минут после приема глюкозы. Доза глюкозы для проведения ОГТТ составляет 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г. Критерием нарушенной гликемии натощак в настоящее время у детей и подростков, как и у взрослых, считается повышение уровня глюкозы от 5,6 до 7,0 ммоль/л, а критерием нарушения толерантности к глюкозе – уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л; критерием сахарного диабета – уровень глюкозы крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или через 2 часа после нагрузки  $\geq 11,1$  ммоль/л. Проведение ОГТТ рекомендуется всем детям с ожирением в возрасте старше 10 лет.

Метаболический синдром представляет собой кластер метаболических расстройств, ассоциированных с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета. Для диагностики МС у взрослых и подростков старше 16 лет на сегодняшний день используются унифицированные международные критерии, утвержденные в 2009 г. научными ассоциациями кардиологов, эндокринологов и специалистов по лечению ожирения. Для диагностики МС необходимо сочетание 3-х и более из указанных критериев (табл. 10) [51].

У детей и подростков МС диагностируется в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2007). Для подтверждения диагноза необходимо сочетание абдоминального ожирения с двумя и более из дополнительных показателей (табл. 11) [52].

Наличие ИР и абдоминального ожирения в подростковом возрасте оказывает значимое влияние на формирование метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена в дальнейшей взрослой жизни. Исследования показали, что если у подростка 15 лет имелся симптомокомплекс МС, то он сохранится и в возрасте 26 лет. Кроме того, следует учитывать, что

**Таблица 10. Критерии МС у взрослых и подростков старше 16 лет**  
**Table 10. Metabolic syndrome criteria in adults and adolescents older 16 years**

Критерии МС	Показатели
Абдоминальное ожирение	Превышение критического значения окружности талии с учетом этнической принадлежности
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л
ХС ЛВП	
Мужчины	$< 1,0$ ммоль/л
Женщины	$< 1,3$ ммоль/л
Артериальное давление	$\geq 130/ \geq 85$ мм рт. ст.
Гликемия натощак	$\geq 5,6$ ммоль/л

по данным исследования San Antonio Study чувствительность таких критериев как МС и НТГ в отношении развития СД2 в будущем оказались равными (59,1% и 52,8% соответственно), а сочетание МС и НТГ повышало чувствительность до 70,8%, что позволило сделать вывод о том, что при наличии у пациента и метаболического синдрома и нарушенной толерантности к глюкозе вероятность развития у него СД 2 в ближайшие 7 лет составляет 60%.

Сахарный диабет является состоянием, ассоциированным с ранним началом ССЗ. Сахарный диабет 1 типа возникает в детском и молодом возрасте. Сахарный диабет 2 типа чаще встречается у взрослых пациентов. Эпидемиологические данные о СД2 у детей и подростков значительно различаются, однако большинство исследователей согласны с тем, что в основном СД2 диагностируется у подростков, начиная с возраста 10 лет. Так же, как у взрослых, рост заболеваемости СД2 у детей ассоциирован с увеличением распространенности ожирения.

Диагноз СД2 у детей выставляется, если:

1. уровень глюкозы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л; состояние натощак определяется как отсутствие потребления калорий в течение, по меньшей мере, 8 часов, или
2. уровень гликемии через 2 часа стандартного ОГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л, или
3. имеются классические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимое снижение массы тела) в сочетании со случайным определением гликемии крови  $\geq 11,1$

ммоль/л. «Случайным» считается измерение уровня глюкозы в любое время дня без взаимосвязи со временем приема пищи, или

4. гликированный гемоглобин (HbA1c)  $> 6,5\%$ .

Однако при отсутствии явной гипергликемии диагноз, поставленный на основании повышения тощачковой гликемии или ОГТТ, необходимо подтверждать повторными измерениями или прочими критериями. Гликированный гемоглобин менее 6,5% не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы и носит вспомогательный характер.

## 2.5 Курение

Согласно докладу ВОЗ за 2008 г., в XX в. табачная эпидемия унесла жизни 100 миллионов человек. Сейчас ежегодно умирает 5,4 миллиона человек, среди основных факторов риска общей смертности в России 17,1% приходится на курение. Курение в подростковом возрасте приводит к формированию стойкой табачной зависимости в зрелом возрасте со значительным числом ежедневно выкуриваемых сигарет (20 и более), возникновению опасных хронических заболеваний (онкологических, сердечно-сосудистых и др.) в результате длительного воздействия табачного дыма, неблагоприятному прогнозу продолжительности жизни [53].

Как правило, в приобщении к курению на начальной стадии большую роль играют социально-психологические причины – распространенность курения в ближайшем социальном окружении, своеобразная игра с сигаретой, стремление казаться

Таблица 11. Критерии метаболического синдрома у детей и подростков

Table 11. Metabolic syndrome criteria in children and adolescents

Возрастная группа (годы)	Ожирение (ОТ)**	Триглицериды	ХС ЛВП	АД	Глюкоза
6 – < 10	$\geq 90$ -го перцентиля	Диагноз метаболического синдрома в данной возрастной группе не устанавливается, но если помимо абдоминального ожирения имеется отягощенный семейный анамнез по метаболическому синдрому, сахарному диабету 2 типа, ССЗ, включая АГ и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели.			
10 – < 16 Метаболический синдром	$\geq 90$ -го перцентиля или критерии для взрослых, если ниже	$\geq 1,7$ ммоль/л ( $\geq 150$ мг/дл)	$< 1,03$ ммоль/л ( $< 40$ мг/дл)	САД $\geq 130$ и/или ДАД $\geq 85$ мм рт. ст.	$\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) (если $\geq 5,6$ ммоль/л [или наличие СД2] провести ОГТТ)
16+ Метаболический синдром	Использовать существующие критерии для взрослых: Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин $\geq 94$ см, у женщин $\geq 80$ см) плюс любые два из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенный уровень ТГ: <math>\geq 1,7</math> ммоль/л (<math>\geq 150</math> мг/дл);</li> <li>• сниженный уровень ХС ЛВП: у мужчин <math>&lt; 1,03</math> ммоль/л (<math>&lt; 40</math> мг/дл), у женщин <math>&lt; 1,29</math> ммоль/л (<math>&lt; 50</math> мг/дл) или, если проводится специфическое лечение этих липидных нарушений;</li> <li>• повышенное АД: САД <math>\geq 130</math> и/или ДАД <math>\geq 85</math> мм рт. ст. или если принимаются антигипертензивные препараты;</li> <li>• повышенный уровень глюкозы в крови (натощак): <math>\geq 5,6</math> ммоль/л (100 мг/дл) или ранее установленный СД2</li> </ul>				

взрослее и т.д., несмотря на вызываемые сигаретой неприятные ощущения. Дальнейшие попытки курения уже не вызывают первоначального отвращения, и начинается постепенное формирование табачной зависимости. Поскольку никотин и другие составляющие табака оказывают воздействие на клетки головного мозга и его кровоснабжение, это приводит курильщика к ложному ощущению притока новых сил, чувства приподнятости и успокоения. Становлению привычки курения способствует выработка рефлексов, связанных с курением в определенных ситуациях – например, в качестве своеобразного десерта после еды, за компанию, в стрессовых ситуациях и т.д. Курильщик начинает переживать определенный психофизиологический эффект, который расценивает как приятный. Однако для достижения этих ощущений требуется все больше сигарет, и психологический контекст отходит на второй план и формируется табачная зависимость – курильщик испытывает острую потребность в табаке и курит, чтобы избавиться от ощущения дискомфорта.

Частота курения даже у одного и того же ребенка может заметно варьировать в разные дни и даже в разные сезоны года. До 14 лет за регулярное курение следует считать выкуривание одной сигареты в неделю и более, а с 15 лет, как у взрослых, – 1 сигареты в день и более. Более редкое курение следует расценивать как нерегулярное. Для оценки степени никотиновой зависимости у подростка рекомендуется тест Фагерстрема [9].

Врачам необходимо знать основные причины, приводящие к началу детского и подросткового курения:

- наличие компании курящих сверстников;
- курение родителей, братьев и сестер, лучшего друга/подруги;
- низкий социально-экономический статус;
- низкая академическая успеваемость;
- отсутствие навыков противостояния давлению окружающих;
- попытка закуривания (экспериментирование);
- неблагоприятный статус в группе сверстников;
- заниженная или неадекватная самооценка;
- повышенный уровень тревожности;
- стремление казаться взрослым;
- интерес к рекламе табачных изделий;
- приемлемость и доступность курения.

Предсказательное значение приобщения ребенка к курению имеют и такие факторы, как общение с представителями более старшей возрастной группы, одобрение рекламы табака, наличие относительно больших карманных денег.

Большое внимание должно уделяться пассивному курению – вдыханию сигаретного дыма некурящими. Пассивными курильщиками являются те, кто находится в накуреном помещении. Исследования свидетельствуют, что вероятность пассивного курения для детей, родители которых курят, в 14 раз выше, чем для детей, родители которых не курят. По данным проведенных исследований число курящих родственников в семье достоверно связано с курением школьников. Так, в семьях, где нет курящих, пробовали закурить 50,4% мальчиков и 18,8% девочек, а в семьях, где курят 3 и более родственников – 85% мальчиков и 37,5% девочек. В семьях, где родители не курят, постоянно курят лишь 18,2% мальчиков и 6% девочек, а в семьях, где курят более трех родственников, постоянно курят 57,4% мальчиков и 32,5% девочек. Исследования показали, что дети курящих родителей чаще страдают бронхолегочными заболеваниями, курение родителей утяжеляет течение бронхиальной астмы у детей, а вдыхание некурящими лицами табачного дыма увеличивает для них риск развития коронарной болезни сердца [54,55].

Примечательно, что около половины подростков хотели бы бросить курить, и одна из причин этого – ухудшение здоро-

вья, даже несмотря на то, что малый стаж курения в детском и подростковом возрасте, как правило, еще существенно не сказывается на состоянии здоровья. Однако уже в 14-15 лет у курящих подростков по сравнению с некурящими достоверно чаще наблюдаются кашель, мокрота и одышка.

Важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире является и употребление бездымного табака среди подростков. Распространенность употребления бездымного табака высока, особенно в регионе Юго-Восточной Азии. По данным некоторых авторов распространенность употребления бездымного табака составляет от 3,1% до 7,7% с различиями по возрасту, полу и стране проживания [56]. Следует заметить, что уровень привыкания к употреблению бездымного табака выше, чем к курению обычного табака, особенно если оно начинается в подростковом возрасте. Несомненным результатом употребления бездымного табака являются канцерогенные влияния на слизистые дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта с повышением риска развития онкологических заболеваний. В отношении риска развития ССЗ данные разноречивы, однако есть основания полагать, что употребление бездымного табака ассоциировано с повышенным риском инфаркта и мозгового инсульта [57], что требует дальнейшего изучения и разработки эффективных стратегий и мер для ограничения употребления бездымного табака среди подростков.

## 2.6 Физическая активность

В детском и подростковом возрасте формируются модели поведения, которые имеют большое значение для их настоящего и долговременного здоровья и благополучия. Уровни привычной физической активности сокращаются, а участие в малоподвижных занятиях увеличивается. Недостаточно активные дети и подростки подвержены повышенному риску развития избыточной массы тела и ожирения; резистентности к инсулину, сниженной толерантности к глюкозе и сахарному диабету; гиперлипидемии; повышенному артериальному давлению и артериальной гипертензии.

Физическая активность детей и подростков благоприятно отражается на следующих показателях, связанных со здоровьем: состоянии физического здоровья (кардиореспираторный и мышечный тонус), состоянии кардиометаболического здоровья (артериальное давление, дислипидемия, содержание глюкозы и инсулинорезистентность), состоянии костной системы, развитии когнитивных способностей (академическая успеваемость, способность к целенаправленной деятельности), состоянии психического здоровья (уменьшение симптомов депрессии) и снижении степени ожирения [58].

Низкая физическая активность, избыточная масса тела ребенка и их метаболические последствия переходят из детства во взрослую жизнь, особенно это касается детей старшего возраста. Хорошая физическая подготовленность детей и подростков также ассоциируется с более низким уровнем факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте.

Хотя термины *физическая активность* (physical activity) и *физические упражнения* (physical exercise) используются как синонимы, между ними есть различия. Термин *физическая активность* подразумевает любую работу, совершаемую скелетной мускулатурой, приводящую к затрате энергии сверх уровня, характерного для состояния покоя. *Физические упражнения* (физическая культура) относятся к подкатегории физической активности и определяются, как запланированные, структурированные и повторяющиеся движения тела, которые выполняются для улучшения или поддержания физической подготовленности (физической формы) (physical fitness)

и здоровья. Эти различия важны потому, что лишь небольшой процент детей и подростков занимается физической культурой с единственной целью – улучшить свою физическую форму.

Детей и подростков, в зависимости от их местоположения на кривой популяционного распределения уровней физической активности, можно распределить на *физически неактивных*, *умеренно активных* или *активных*. До настоящего времени не выработано консенсуса в вопросе о критериях низкой физической активности (гиподинамии). *Низкая физическая активность* (гиподинамия) может быть определена как физическая активность, не соответствующая принятым рекомендациям по физической активности, или как искусственная пороговая величина, которая устанавливается на основании распределения уровней физической активности в соответствующей популяционной выборке.

*Физическая активность* включает в себя *организованную* (структурированную) физическую активность (например, занятия спортом или физическими упражнениями в школе) и *неорганизованную* или *привычную двигательную активность*, которая является частью повседневной жизни (например, ходьба в школу и из школы или игра с собакой во дворе).

Величина *физической активности* (объем физической нагрузки) количественно описывается понятиями «тип», «интенсивность», «длительность» и «частота».

*Тип* – это определенный вид физической активности. Физическая активность детей и подростков подразделяется на *три* типа: *аэробная*, *укрепляющая мышцы и костную систему*.

Каждый тип физической активности имеет важные преимущества для здоровья. *Аэробная физическая активность* – вид физической активности, при которой отмечается ритмическое сокращение мышц в течение длительного времени, которая сопровождается усилением обмена веществ и значительным учащением пульса. Бег, танцы, прыжки через скакалку, плавание, езда на велосипеде – всё это примеры аэробной физической активности. Регулярная аэробная физическая активность оказывает тренирующее воздействие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. *Физическая активность, развивающая и укрепляющая мышечную силу*, способствует улучшению общей физической подготовки, успешному развитию других физических качеств. Укрепление мышечной системы у детей школьного возраста рекомендуется начинать еще до наступления переходного возраста (после 10 лет). Применяются упражнения с повышенным сопротивлением, направленные на преодоление тяжести различных предметов, противодействия партнера, веса собственного тела, а также тренажерных устройств. *Физическая активность, укрепляющая костную систему*, особенно важна для детей и подростков, потому что наибольший прирост костной массы происходит за год до начала и в период полового созревания. Пик накопления костной массы приходится на окончание пубертатного периода. Бег, прыжки через скакалку, баскетбол, теннис и классики – всё это примеры физической активности для укрепления костной ткани.

*Интенсивность* – это величина усилий, необходимых для осуществления какого-либо вида активности или физических упражнений. Физическая активность может иметь различную *интенсивность* в зависимости от прилагаемых усилий (легкая, умеренная, высокоинтенсивная):

– *Физическая активность умеренной интенсивности* (moderate intensity physical activity) приводит к учащению пульса, ощущению тепла и небольшой одышке. Примером такой активности являются быстрая ходьба, езда на велосипеде или танцы и т.д.

– *Физическая активность высокой интенсивности* (vigorous-intensity physical activities) приводит к усиленному потоотделению и резкому учащению дыхания. Речь обычно идет о занятиях спортом или о целенаправленных физических упражнениях, таких, например, как бег, прыжки со скакалкой, баскетбол, плавание на дистанцию или аэробные танцы (аэробика) и др.

*Продолжительность* – промежуток времени, в течение которого выполняется физическая нагрузка. *Продолжительность*, как правило, выражается в минутах. *Продолжительность* нагрузки находится в обратной зависимости от её *интенсивности*.

*Частота*, или *кратность* физических нагрузок – число занятий физической активностью или физическими упражнениями. Частота, как правило, выражается в сеансах, сериях или количестве занятий в неделю. Минимально эффективной кратностью являются занятия, проводимые 3 раза в неделю.

### 3. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

#### 3.1 Методы профилактики

В зависимости от того, на каком этапе производится профилактика, она условно делится на первичную и вторичную. При первичной профилактике заболевания еще нет, и осуществляется система мероприятий по его предотвращению путем воздействия на ФР его возникновения. При этом выделяется два основных подхода – популяционный и основанный на стратегии высокого риска. Последняя направлена непосредственно на лиц с высоким уровнем риска развития ССЗ. Такой подход привлекателен, но количественно новые случаи заболеваний чаще обнаруживаются при умеренном повышении ФР или даже их отсутствии. Наиболее эффективный, но и затратный путь – сочетание обеих стратегий. Популяционный подход требует участия государственных структур, тесного межсекторального сотрудничества, например, органов здравоохранения и образования. Значительную роль должны играть средства массовой информации, в первую очередь телевидение и радио. Ведущее место в первичной профилактике играет пропаганда ЗОЖ. Как ребенок учится читать и писать, так он должен осваивать основы ЗОЖ, прививать которые должны родители, учителя и врачи. О важности первичной профилактики говорит тот факт, что в 16 лет только 40% юношей и 60% девушек не имеют ФР ССЗ [8].

В нынешних реальных условиях практического здравоохранения первичная профилактика заболеваний практически отсутствует.

Среди причин можно отметить следующие:

- у врача нет должной настороженности в отношении возможности развития у ребенка ССЗ во взрослом состоянии;
- крайняя перегруженность педиатра лечебной работой не оставляет времени на работу по профилактике неинфекционных заболеваний у детей и подростков;
- вероятностный характер эффективности: при значительных усилиях их результативность не очень значительна и трудно оценима;
- отсутствие у врача материальной заинтересованности в профилактической работе;
- недостаточное взаимодействие между педагогическим и медицинским персоналом;
- нежелание ребенка придерживаться здорового образа жизни.

Вторичная профилактика – комплекс мер по предотвращению обострений заболеваний и их осложнений. Ее можно подразделить на немедикаментозную, медикаментозную и их сочетание.

Вторичная профилактика также встречает ряд трудностей:

- нет разрешения на применение многих эффективных лекарств до 18 лет, например, гипотензивных, хотя они широко применяются за рубежом;
- отсутствие приверженности к длительному приему лекарственных препаратов;
- трудности в принятии решения о необходимости постоянного медикаментозного лечения.

Проводимая в школе диспансеризация должна занять ведущее место как в первичной, так и во вторичной профилактике, позволяя выявлять и заболевания на ранней стадии, и ФР их возникновения.

Необходимо отметить ряд сложностей при проведении диспансеризации.

- недостаточная информированность врачей о способах выявления ФР и критериях их оценки;
- неуплотненность медицинских учреждений, недостаточное количество аппаратов по измерению артериального давления и детских манжет;
- неумение медицинского персонала правильно измерять артериальное давление;
- диспансеризация в основном направлена на выявление заболеваний, а не ФР;

- врачи не имеют четких инструкций, что делать с выявленными ФР, например, курением.

### 3.2 Рекомендации по физической активности

Для детей и подростков в возрасте 6-17 лет необходима ежедневная физическая активность (ФА) от умеренной до высокой интенсивности, в общей сложности *не менее* 60 минут (1 час). ФА продолжительностью более 60 минут в день принесет дополнительную пользу для здоровья. Большая часть ежедневной физической активности должна приходиться на *аэробную физическую активность*. Физические нагрузки высокой интенсивности (*упражнения, развивающие и поддерживающие мышечную силу и укрепляющие костную систему*) должны включаться в этот час и выполняться не менее трех раз в неделю [58].

Рекомендованная ежедневная продолжительность физических нагрузок (60 минут и более) может быть накоплена на протяжении всего дня более короткими периодами ФА (например, 2 раза в день по 30 минут). Минимально эффективной продолжительностью являются 10-минутные периоды ФА – от умеренной до высокой интенсивности. Малоподвижные занятия не должны продолжаться непрерывно более 2 часов. Детям и подросткам следует сокращать продолжительность малоподвижных периодов, особенно время досуга у экрана телевизора, компьютера или другого устройства. Доказано, что небольшая физическая активность лучше, чем ее полное отсутствие. Если дети и под-

Таблица 12. Примеры различных видов физической активности для детей и подростков

Table 12. Examples of different types of physical activity in children and adolescents

Вид ФА	Дети	Подростки
Аэробная ФА умеренной интенсивности	Активный отдых, такой как пеший туризм, скейтбординг, катание на роликовых коньках. Езда на велосипеде. Быстрая ходьба.	Активный отдых, такой как гребля на каное, пеший туризм, скейтбординг, катание на роликовых коньках. Быстрая ходьба. Езда на велосипеде. Работа по дому или работа во дворе. Игры с ловлей и бросками, такие как бейсбол, баскетбол.
Высоко интенсивная аэробная ФА	Активные игры, включающие бег, преследование, такие как игра в пятнашки (догонялки). Езда на велосипеде, велотренажере. Прыжки через скакалку. Боевые искусства, такие как каратэ. Бег. Спортивные игры, такие как футбол, хоккей на льду или траве, баскетбол, плавание, теннис. Катание на лыжах.	Активные игры, включающие бег, преследование, такие как флаг-футбол (американский футбол). Езда на велосипеде. Прыжки через скакалку. Боевые искусства, такие как каратэ. Бег. Спортивные игры, такие как футбол, хоккей на льду или траве, баскетбол, плавание, теннис. Энергичные танцы. Катание на лыжах.
ФА, укрепляющая мышцы	Игры, такие как перетягивание каната. Отжимание в упоре лежа (отжимание от пола). Упражнения на сопротивление, с использованием веса собственного тела или эспандеров. Лазание по канату или шесту. Приседания. Махи на перекладине.	Игры, такие как перетягивание каната. Отжимания и подтягивания. Упражнения на сопротивление, с использованием эспандеров, тренажеров, ручных гантелей. Упражнения на гимнастической стенке. Приседания.
ФА, укрепляющая костную систему	Игры, такие как классики. Подскоки, прыжки. Прыжки через скакалку. Бег. Занятия спортом (волейбол, баскетбол, теннис).	Подскоки, прыжки. Прыжки через скакалку. Бег. Занятия спортом, таким как гимнастика, баскетбол, волейбол, теннис.

ростки не соблюдают эти рекомендации, небольшая физическая активность пойдет на пользу их здоровью.

Необходимо всячески побуждать детей и подростков к разнообразной ФА, соответствующей их возрасту и доставляющей им удовольствие. Важно предоставить всем детям и подросткам безопасные и равные возможности, а также поощрять их к участию в различных занятиях физически активной деятельностью, которые доставляли бы удовольствие, были бы разнообразными и соответствовали бы их возрасту и способностям (табл. 12) [59].

Дети и подростки с ограниченными возможностями (инвалидностью) также должны следовать этим рекомендациям. Однако им необходимо проконсультироваться с соответствующим специалистом для того, чтобы определить виды и объемы ФА, которые подходят им с учетом их инвалидности и составить тренировочный план (табл. 13) [59].

Для детей и подростков, ведущих пассивный образ жизни, рекомендуется постепенное повышение ФА для достижения в конечном итоге указанной выше цели: следует начинать с небольших объемов ФА (30 минут ежедневно), постепенно увеличивая продолжительность и интенсивность, необходимо сокращать неактивное время, затрачиваемое на ТВ, видео, компьютерные игры и прогулки по интернету, начиная уменьшение с 30 минут.

Для оценки интенсивности физической активности и переносимости физических нагрузок используются разнообразные методы.

*Разговорный тест (talk test)* – простой и достаточно точный метод измерения интенсивности, который не требует какого-либо оборудования или обучения. Оценка производится на основании опроса. *Физическая активность легкой интенсивности:* во время такой физической нагрузки человек может петь и поддерживать непринужденный разговор с партнером. *Физическая активность умеренной интенсивности:* человек в состоянии вести разговор с партнером, но с некоторым затруднением. *Интенсивная физическая активность:* при выполнении интенсивной физической нагрузки человек задыхается и отвечает на вопросы односложными словами.

*Оценка (или подсчет) частоты сердечных сокращений.* Знание ЧСС в покое и максимальной ЧСС необходимо для более эффективной оценки интенсивности физической активности. ЧСС в покое лучше измерять утром, непосредственно после подъема, в положении сидя или в другое время дня – после нескольких минут отдыха. Эта процедура повторяется аналогичным образом в течение 5 дней. Максимальная ЧСС обычно оценивается с помощью простого уравнения «220 – возраст». Не все физические нагрузки одинаково полезны для здоровья: наилучшие результаты дают те занятия, при которых пульс находится в так называемой *целевой зоне* (целевом диапазоне). Целевой диапазон ЧСС – это величина ЧСС во время трениров-

ки, которая помогает сохранить уровень интенсивности физической нагрузки между верхней и нижней границами ЧСС.

Для установления целевого диапазона ЧСС используется метод Карвонен (Karvonen) – метод определения резерва ЧСС (РЧСС). При этом способе оценки, РЧСС равен разнице между максимальной ЧСС и ЧСС в покое. Необходимо отметить, что метод учитывает индивидуальные различия в физическом состоянии человека.

Пример расчёта целевого диапазона для ребенка 15 лет, пульс которого в спокойном состоянии равен 80 уд/мин.:

- Определяем максимальную ЧСС. Отнимаем возраст от 220.  $220 - 15 = 205$  уд/мин. Это его максимальная частота сердечных сокращений.
- Определяем РЧСС. От вычисленного значения максимальной ЧСС отнимаем значение пульса в состоянии покоя.  $205 - 80 = 125$  уд/мин.
- Далее, для расчета целевого диапазона ЧСС сначала следует выбрать соответствующие значения резерва ЧСС (в %), физическая активность умеренной интенсивности составляет от 40 до 59% резерва ЧСС.
- Умножаем 125 на 0,4. Затем вновь добавляем пульс в спокойном состоянии.  $125 \times 0,4 = 50$ ;  $50 + 80 = 130$ . Нижний предел целевого диапазона составляет 130 ударов в минуту.
- Умножаем 125 на 0,59. Затем добавляем значение пульса в спокойном состоянии.  $125 \times 0,59 = 74$ ;  $74 + 80 = 154$ . Верхний предел целевой зоны составляет 154 удара в минуту.
- Итак, целевой диапазон ЧСС для физической нагрузки умеренной интенсивности (для ребенка 15 лет) составляет от **130** до **154** удара в минуту.
- Для интенсивной физической нагрузки целевой диапазон ЧСС у этого ребенка составит от **155** до **185** уд/мин. при использовании методики расчета, изложенной выше.

*Оценка индивидуального восприятия физической нагрузки* проводится по шкале Борга. Шкала Борга – это дискретная шкала со словесным описанием уровня восприятия напряжения во время физической нагрузки, соответствующего определенному количеству баллов. Во время физической нагрузки ребенок, глядя на рейтинговую шкалу, должен оценить ощущаемое напряжение соответствующим количеством баллов настолько честно, насколько это возможно. Это будет его уровень восприятия напряжения во время физической нагрузки или уровень восприятия напряжения. Физическая активность умеренной интенсивности представлена уровнем восприятия напряжения от 12 до 13 баллов по шкале Борга (по описанию – достаточно тяжелая). Легкая и интенсивная физические нагрузки попадают соответственно в диапазоны от 10 до 11 баллов и от 14 до 16 баллов, соответственно.

Таблица 13. Тренировочный план для малоактивных детей и подростков

Table 13. Training plan for children and adolescents with low physical activity

Месяцы	Ежедневное количество времени, затрачиваемое на ФА умеренной интенсивности (минуты)		Ежедневное количество времени, затрачиваемое на ФА высокой интенсивности (минуты)		Общее количество времени, ежедневно затрачиваемое на ФА (минуты)	Ежедневное уменьшение неактивного времени (минуты)
1-й месяц	не менее 20	+	10	=	30	30
2-й месяц	не менее 30	+	15	=	45	45
3-й месяц	не менее 40	+	20	=	60	60
4-й месяц	не менее 50	+	25	=	75	75
5-й месяц	не менее 60	+	30	=	90	90

### Оценка уровня метаболического эквивалента

Для оценки степени интенсивности физической активности широко используется метаболический эквивалент. MET – это отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. Один MET – количество энергии, затрачиваемое человеком в состоянии покоя и эквивалентное сжиганию 1 ккал/кг/час. Физическая активность у детей и подростков может быть легкой (< 5 MET), умеренной (5-6 MET) и высокой интенсивности (≥ 7 MET). Интенсивность нагрузки и расход энергии при наиболее распространенных видах физической активности представлены в таблице 14 [60].

### 3.3 Профилактика курения

Основную роль в профилактике курения должен играть врач-педиатр первичного звена здравоохранения. Перед ним стоят следующие задачи:

- воздействовать на курящих родителей, чтобы они бросили курить;
- способствовать снижению влияния пассивного курения;
- предотвратить начало курения ребенка (первичная профилактика);
- способствовать прекращению курения среди тех школьников, кто уже курит (вторичная профилактика).

При каждом визите к врачу подростка надо спрашивать, курит ли он. Если нет, то поддерживать его в этом, если да, то настаивать на прекращении курения. Врач обязан зафиксировать в амбулаторной карте факт курения родителей ребенка и других его близких родственников.

Если ребенок живет с курящими родственниками, им необходимо сообщить о том, что их пример резко увеличивает вероятность того, что ребенок закурит тоже, а пассивное курение отрицатель-

но сказывается на его здоровье. У таких детей плохой аппетит, часты бронхолегочные заболевания, заболевания среднего уха.

Что делать, если в ходе беседы с ребенком и его родителями врач узнает, что ребенок закурил? Прежде всего, следует дать родителям краткую инструкцию о том, как себя вести. Им важно знать следующее:

- наказания не устраняют причин раннего курения, они только наносят ущерб доверию ребенка к родителям;
- не следует запугивать ребенка – информация о вреде курения должна быть достоверной и актуальной;
- взрослые не уронят своего авторитета, если откровенно признаются ребенку в своей слабости: сами они курят потому, что не в силах избавиться от этой пагубной привычки; такое признание способствует формированию у ребенка правильного отношения к курению и повышает доверие к близким;
- курение в подростковом возрасте нередко свидетельствует о неблагополучии в семье; в частности, это может означать, что ребенок не удовлетворен своей ролью и что ему нужно помочь почувствовать себя более взрослым;
- следует обратить внимание на отношения подростка со сверстниками, постараться оберегать его от влияния курящих друзей и учитывать особенности подросткового курения;
- целесообразно заполнить анкету Фагерстрема, чтобы оценить степень табачной зависимости [9].

Врачу необходимо информировать ребенка о негативных последствиях курения в его возрасте, подчеркнуть преимущества отказа от курения (улучшение прогноза АГ, уменьшение частоты простудных заболеваний, повышение успехов в спорте, возможность тратить деньги на более интересные вещи, лучший

**Таблица 14. Интенсивность нагрузки и расход энергии при наиболее распространенных видах физической активности**  
**Table 14. Intensity of load and energy consumption during the most used types of physical activity**

Физическая активность	Интенсивность	Интенсивность (MET)	Расход энергии (ккал)*
Глажение (утюжка белья)	легкая	2,3	35
Уборка и чистка	легкая	2,5	37
Ходьба прогулочным шагом, 3-4 км/час	легкая	2,5	37
Рисование, декорирование	умеренная	3,0	45
Ходьба, 4-6 км/час	умеренная	3,3	50
Уборка пылесосом	умеренная	3,5	53
Гольф	умеренная	4,3	65
Бадминтон – бытовой	умеренная	4,5	68
Теннис – парный	умеренная	5,0	75
Ходьба быстрым шагом, > 6 км/час	умеренная	5,0	75
Кошение	умеренная	5,5	83
Езда на велосипеде, 16-19 км/час	умеренная	6,0	90
Аэробика	интенсивная	6,5	93
Езда на велосипеде, 19-22 км/час	интенсивная	8,0	120
Плавание – медленный кроль, 45 м/мин	интенсивная	8,0	120
Теннис – одиночный	интенсивная	8,0	120
Бег, 9-10 км/час	интенсивная	10,0	150
Бег, 10-12 км/час	интенсивная	11,5	173
Бег, 12-14 км/час	интенсивная	13,5	203

\* - количество ккал эквивалентно физической нагрузке, которую выполняет человек весом 30 кг в течение 30 минут (The amount of kcal is equivalent to physical activity performed by a person weighing 30 kg for 30 minutes.)

внешний вид, что особенно важно для девочек). Целесообразно развеять неправильные представления ребенка, например, о том, что курение способствует похуданию, о безвредности легких сигарет и т.д.

Если ребенок не хочет бросать курить, то нужно помочь ему пересмотреть это решение, сообщить о тех негативных последствиях, которые курение имеет в его возрасте (желтые пальцы, неприятный запах изо рта); должны быть подчеркнуты преимущества отказа от курения, в частности, уменьшение частоты простудных заболеваний, увеличение успехов в спорте, возможность тратить деньги на более интересные вещи. Необходимо объяснить, что большинство взрослых курильщиков сожалеет об этой своей привычке, но во взрослом состоянии бросить курить очень трудно из-за выраженной табачной зависимости. Обдуманная целесообразность отказа от курения, ребенок должен взвесить доводы «за» и «против»: например, «за» – улучшение самочувствия, лучший цвет лица, более успешные занятия спортом, возможность более рационального использования карманных денег; «против» – возможность прибавки в весе, непонимание и даже осуждение со стороны сверстников.

Если ребенок хочет бросить курить, желательно, чтобы он сделал это не откладывая – в ближайшие две недели. Родители и сверстники должны знать о таком намерении и оказать ему поддержку.

Рекомендации подростку:

- Если ты решил бросить курить, то сформулируй для себя, почему ты куришь и почему хочешь бросить курить.
- Лучше бросить сразу, поскольку если бросать постепенно, то очень часто через некоторое время начинаешь курить как прежде.
- Чтобы не набрать вес при прекращении курения, увеличь физическую активность и ограничь себя в потреблении сладкого, жирного и соленого.
- Посчитай, сколько ты сэкономишь денег, если бросишь курить, реши, как ты их израсходуешь.
- Помни, что если ты решил не курить, то это проявление твоей силы воли, твоего характера.

Врач должен рекомендовать решившему бросить курить:

- избегать ситуаций, провоцирующих курение;
- в начале раз в две недели, а затем по мере необходимости посещать врача для поддержания статуса некурящего;
- во избежание прибавки в весе повысить физическую активность и ограничить себя в потреблении высококалорийных продуктов;
- получить поддержку со стороны родителей и сверстников в намерении бросить курить.

Врач должен контролировать успешность прекращения подростком курения. Первые попытки такого рода нередко безуспешны. Врачу необходимо вместе с ребенком проанализировать причины неудачи и поощрить новые попытки отказа от курения.

### 3.4 Принципы здорового питания

Диетические предпочтения детей связаны с семейными традициями питания. Если принятие пищи определенного вида оставляет положительное впечатление, формируются длительные предпочтения. Формирование детских предпочтений здоровой пищи может требовать изменений в поведении родителей, в выборе и приготовлении пищи [8,9,62].

Давление на ребенка, направленное на то, чтобы поощрить его потреблять определенные блюда, считающиеся полезными, может привести к негативному отношению к этим блюдам.

Также обнаружено, что когда родители ограничивают потребление какой-то пищи, эта пища с большей вероятностью потребляется при отсутствии родительского контроля.

Изучение пищевого поведения детей грудного и раннего возраста показывает, что повторяющаяся возможность пробовать новую пищу ведёт к увеличению предпочтения и потребления этой пищи. Часто требуется 8-15 случаев возможности попробовать какое-то блюдо. Эти данные подчеркивают важность раннего опыта в потреблении и одобрении разнообразной еды. Дети охотно едят то, что им знакомо.

Подростки могут отказываться от «здорового питания» на фоне психологической сепарации от родителей и сопровождающих ее конфликтов. Примером для подражания становятся сверстники, а пищевой стереотип часто смещается в сторону повышения потребления фастфуда, снеков и сладких напитков. В этот период родителям важно отказаться от авторитарного стиля общения с подростком и учитывать его мнение при обсуждении вопросов питания. Поручение подростку закупки продуктов, приготовления простых полезных блюд, совместное посещение кулинарных мастер-классов позволит повысить приверженность к соблюдению принципов здорового питания.

Правила здорового питания детей:

1. Питание детей должно быть максимально разнообразным и включать все основные группы пищевых продуктов:

- мясо и мясопродукты
- рыба и рыбопродукты
- молоко и молочные продукты
- яйца
- фрукты и овощи
- хлеб и хлебобулочные изделия
- крупы, макаронные изделия и бобовые
- пищевые жиры
- сладости и кондитерские изделия.

Только разнообразное питание может обеспечить детей всеми необходимыми им заменимыми и незаменимыми пищевыми веществами, поскольку их источниками служат различные продукты. В частности, мясо обеспечивает ребенка белком, легко усвояемым железом, витамином В12, молоко и молочные продукты – основные поставщики в организм кальция, витамина В2, молочного белка с высокой биологической ценностью, хлеб и хлебобулочные продукты – основные источники углеводов (крахмала), энергии, растительного белка, витаминов В1 и В2, селена, плоды и овощи – важнейшие источники витамина С, флавоноидов, пищевых волокон, органических кислот. При отсутствии в питании какой-либо из групп пищевых продуктов необходимо обеспечить адекватную замену по содержанию основных пищевых веществ.

2. Энергетическая ценность рациона питания должна соответствовать фактическим энергозатратам ребенка, критерием чего может служить динамика физического развития. Избыточное увеличение массы тела является указанием на повышенную калорийность рациона.

Важным способом оптимизации энергетической ценности рациона является обеспечение необходимой массы и объема блюд в соответствии с возрастными нормами.

3. Одним из важнейших направлений алиментарной профилактики ССЗ является оптимизация липидного компонента рациона, заключающаяся в ограничении общего количества жира и оптимизации жирнокислотного состава рациона питания: снижение доли насыщенных жиров и повышение доли

полиненасыщенных жирных кислот при обеспечении правильных соотношений омега-3 и омега-6 жирных кислот. Ограничение общего количества жира в рационе может быть достигнуто путем включения в питание детей продуктов с умеренным содержанием жира; следует использовать молоко и кисломолочные напитки (кефир, ряженка, йогурты и др.) с жирностью не выше 2,5-3,2%, творог не выше 5%. Предпочтительно использовать в рационе нежирные сорта говядины, мясо птицы (филе из грудной части, но не «окорочка»), кролика. Следует помнить о том, что кожа птицы (курицы, гуся, утки) содержит большое количество жира и не должна употребляться в пищу.

4. Пищевые жиры должны включать не менее 30% растительных масел, в качестве которых целесообразно использовать подсолнечное, кукурузное, соевое масла, как источники омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Важным источником омега-3 полиненасыщенных жирных кислот является рыба (сельдь, горбуша, форель, лосось), которая должна постоянно присутствовать в рационе питания.

5. Необходимым требованием к профилактическим рационам питания является ограничение в них пищевой соли, норма потребления которой у взрослых составляет 5 г/сутки, а у детей – 2 г/сутки. С этой целью следует готовить блюда без соли, добавляя соль только в готовое блюдо, не солить пищу в тарелке (убрав со стола солонку), ограничивать использование в питании продуктов и блюд промышленного производства с высоким содержанием пищевой соли (полуфабрикаты, консервы мясные и рыбные, сыры, колбасы, мясные и рыбные деликатесы).

6. Рационы должны включать сбалансированное количество двух основных классов углеводов: полисахаридов и сахаров, а также достаточное количество неперевариваемых полисахаридов (пищевых волокон). Это может быть достигнуто за счет включения в рацион достаточного количества хлеба и хлебобулочных изделий, круп, макарон и ограничения сахара и сладких блюд. Потребление добавленных сахаров для детей и взрослых не должно превышать 10% от калорийности суточного рациона. Источниками пищевых волокон служат: хлеб, особенно из цельного зерна, крупы (гречневая и овсяная), фрукты и овощи, сухофрукты.

7. Необходимо шире использовать в рационе разнообразные фрукты и овощи, источники ряда важных пищевых веществ и биологически активных соединений, в том числе, антиоксидантов (флавоноиды, витамин С, в-каротин), пищевых волокон, нормализующих перистальтику кишечника, снижающих уровень холестерина, способствующих нормализации желчеотделения.

8. Блюда следует готовить в отварном, запеченном и тушеном виде, избегая обжаривания, в ходе которого образуются свободные радикалы, способствующие развитию сердечно-сосудистой патологии.

### 3.5 Профилактика и лечение ожирения

Профилактика ожирения у детей и подростков является одним из приоритетных способов снижения кардиоваскулярного риска. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2017), наиболее полно освещающим данную проблему, профилактика избыточной массы тела и ожирения у детей должна включать вмешательства, направленные на коррекцию питания, физической активности и образа жизни в целом [63]. С этой целью разработано большое количество программ по содействию поведенческим изменениям с раннего периода жизни (беременность, грудной и ранний возраст) на протяжении всего детского и подросткового возраста с вовлечением семьи, школы, общества, СМИ и государственных органов.

Профилактика ожирения среди детей и подростков должна проводиться на нескольких уровнях.

#### *Государственный уровень:*

- Ограничение рекламы пищевых продуктов, обладающих избыточной калорийностью.
- Запрет рекламы любых пищевых продуктов во время детских телепередач.
- Повышение доступности и активная пропаганда ФА для детей и взрослых.
- Повышение доступности продуктов здорового питания (овощи, фрукты, молочные продукты нормальной жирности, рыба, мясо).

#### *Образовательные учреждения:*

- Уроки по культуре питания и ФА в школах и дошкольных учреждениях.
- Ограничение доступности высококалорийных напитков и десертов в школьном питании.
- Недопустимость принуждения к еде и насильственного кормления в дошкольных учреждениях.
- Обеспечение индивидуальных занятий физкультурой для детей, освобожденных от занятий в основной группе.
- Ограничение избыточного объема домашних заданий с целью предупреждения гиподинамии.

#### *Лечебно-профилактические учреждения:*

- Педиатрам – обязательное измерение основных антропометрических параметров (масса тела, рост, окружность талии, окружность бедер), определение ИМТ, выявление избыточной массы тела и ожирения, в том числе абдоминального ожирения. Проводится минимум 2 раза в год.
- При невозможности уделить достаточно внимания ребенку с избыточной массой тела или риском ожирения – направление к специалисту (эндокринолог, диетолог, психолог, специалист по лечебной физкультуре).

#### *Семейный уровень:*

- Активизация семейного досуга: совместные прогулки, занятия физкультурой и спортом.
- Ограничение просмотра телевизора до 1 часа в сутки (дошкольники), 2 часов в сутки (школьники).
- Обеспечение завтрака для детей и подростков.
- Организация семейных приемов пищи.
- Привлечение детей к приготовлению пищи.
- Исключение использования пищи в качестве вознаграждения, наказания и т.п.

Формирование стереотипа здорового питания, направленного на профилактику ожирения, включает в себя:

- Разнообразный сбалансированный рацион питания, соответствующий потребностям организма по энергии и содержанию пищевых веществ с учетом пола, возраста и физической активности;
- Повышение потребления фруктов, овощей и ягод;
- Потребление цельнозерновых продуктов, круп, макаронных изделий из твердых сортов пшеницы, бобовых;
- Потребление рыбы и морепродуктов;
- Повышение потребления блюд домашнего приготовления;
- Снижение потребления пищевых продуктов и блюд с высоким содержанием критически значимых нутриентов (пищевой соли, сахара, трансизомеров жирных кислот), в том числе блюд быстрого приготовления;
- Снижение употребления добавленного сахара, исключение сладких напитков;
- Снижение употребления переработанных мясных продуктов;

- Употребление цельных фруктов вместо фруктового сока;
- Обучение контролю размера порций;
- Снижение употребления насыщенных жиров;
- Употребление пищевых волокон, овощей и фруктов согласно национальным рекомендациям;
- Регулярные приемы пищи в определенное время;
- Выявление ситуаций, способствующих переяданию;
- Соответствие энергетической ценности ежедневного рациона энергозатратам;
- Соответствие химического состава ежедневного рациона физиологическим потребностям человека в макронутриентах (белки и аминокислоты, жиры и жирные кислоты, углеводы) и микронутриентах (витамины, минеральные вещества и микроэлементы, биологически активные вещества);
- Наличие в составе ежедневного рациона пищевых продуктов со сниженным содержанием насыщенных жиров (включая трансизомеры жирных кислот), простых сахаров и поваренной соли, а также пищевых продуктов, обогащенных витаминами, пищевыми волокнами и биологически активными веществами;
- Обеспечение максимально разнообразного здорового питания и оптимального его режима;
- Применение технологической и кулинарной обработок пищевых продуктов, обеспечивающих сохранность их исходной пищевой ценности;
- Обеспечение соблюдения санитарно-эпидемиологических требований на всех этапах обращения пищевых продуктов;
- Исключение использования фальсифицированных пищевых продуктов, материалов и изделий.

С учетом постоянно возрастающего количества детей с ожирением в общей детской популяции целесообразным является создание специализированных центров по профилактике и лечению ожирения.

Задачи центра:

1. Проведение профилактических мероприятий в школах и детских садах: правильное питание, ФА, работа с семьями; устранение психологических предпосылок к набору лишнего веса, их выявление и коррекция (анкетирование детей, оценка пищевого поведения).
2. Раннее выявление детей с избыточной массой тела и риском ожирения в дошкольных и школьных учреждениях.
3. Создание специальных групп для занятий физкультурой, обеспечение их квалифицированными инструкторами, оборудованием. Мотивация детей для занятий в таких группах (современные виды физической нагрузки, танцы, игры).
4. Диетологическая помощь: оценка фактического питания, составление индивидуальных рационов питания при наличии избыточной массы тела, сопровождение пациента в процессе снижения массы тела.
5. Работа с семьями (оценка отношения родителей к питанию, образовательные программы, недопустимость использования пищи в «непищевых» целях (поощрение, наказание, развлечение и др.), оценка знаний или поведения и т.п.).

Важным разделом профилактической работы данных центров может стать организация образовательно-оздоровительных лагерей для детей и подростков с наличием или риском ожирения с целью активного участия ребенка в формировании ЗОЖ. Образовательная часть программы пребывания детей в подобных лагерях может включать ролевые игры, конкурсы, квесты, работу с психологом и диетологом (в группах и инди-

видуально). Необходимо использовать методы подачи материала, способствующие наиболее полному усвоению знаний. Оздоровительные аспекты программы заключаются в разнообразной и интенсивной двигательной активности на фоне рационального питания, отвечающего возрастным потребностям ребенка.

Дети, страдающие ожирением, нуждаются в регулярном медицинском наблюдении. Целью наблюдения являются как создание и поддержание мотивации к снижению массы тела, так и профилактика и своевременная диагностика осложнений ожирения. Необходимо информировать пациента и членов его семьи о высоком риске развития заболеваний, способных резко снизить качество жизни ребенка.

Изменение образа жизни (диетотерапия, расширение физической активности и коррекция пищевого поведения) у детей и подростков с ожирением или избыточной массой тела, а также членов их семьи составляют основу терапии ожирения и его профилактики. В случае неэффективности модификации образа жизни возможно использование фармакологических средств (орлистат, лираглутид). Бариатрическая хирургия является еще одним методом лечения морбидного осложненного ожирения у подростков.

Целью лечения ожирения у детей и подростков является в краткосрочном периоде удержание значения SDS ИМТ (в течение 6-12 месяцев наблюдения), в долгосрочном периоде — уменьшение величины SDS ИМТ, достижение “избыточной массы тела” и “нормальной массы тела”, нормальное физическое и соматическое развитие ребенка, развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю пищевого поведения, профилактика ассоциированных с ожирением коморбидных состояний [37].

В целом лечение ожирения у детей и подростков следует проводить с учетом нескольких принципов:

- Ребенок и его родители должны быть готовы к изменениям образа жизни. Оптимально, когда мотивация к снижению массы тела имеется как у ребенка, так и у родителей.
- Ожирение — это хроническое заболевание, и его невозможно вылечить быстро. Родители и пациент должны понимать, что избыточная жировая масса накапливалась в течение длительного времени, и для ее нормализации также необходимо время.
- Изменение образа жизни нужно часто контролировать, обеспечивая регулярное наблюдение ребенка педиатром и своевременную коррекцию терапии.

Современный подход к диетотерапии детского ожирения — нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка.

Все виды диет — гипокалорийная, кетогенная, низкожировая, со сниженным гликемическим индексом и др. являются альтернативными вариантами терапии, применяются по показаниям и часто в условиях специализированных отделений.

Необходимые условия эффективного лечения:

- ограничение сладких напитков: запрет (потребление не более 1 порции не чаще чем 1 раз в неделю) не только газированных сладких напитков, но и соков, компотов, морсов) с разрешением приема питьевой воды по желанию ребенка,
- ограничение сладких фруктов до 1 порции (100 г) в день,
- как минимум 4-х разовое питание, обязательный завтрак,
- запрет сладких молочных продуктов,

- контроль размера/количества порций. Для наглядности желательного размера порций в настоящее время широко применяются “тарелки питания”. Если ребенок хочет съесть вторую порцию обеда/ужина – разрешить ее через 20 минут от первой, при условии регулярного (как минимум 4-х разового приема пищи в день),
- обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста – 300 г, подростков – 400 г в день, с ограничением применения в таких количествах картофеля как единственного овоща), пищевыми волокнами, цельнозерновыми продуктами,
- учить детей есть медленно, без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения.

Одна из основных трудностей в лечении избыточной массы тела и ожирения состоит в поддержании достигнутого эффекта по снижению массы тела. Среди детей, успешно снизивших массу тела на 5% и более, менее половины сохраняют данный результат или продолжают снижать избыточную массу. Большинство детей через несколько месяцев повторно набирают массу, зачастую выше исходных показателей. Для стабилизации результата важно длительное медико-психологическое сопровождение данной группы детей.

Для удержания сниженной массы тела необходимы постоянные регулярные физические упражнения высокой интенсивности, продолжающееся соблюдение принципов здорового питания, исключение сладких прохладительных напитков, сниженное потребление жиров и фастфуда. Оптимальными являются регулярные консультации с врачом – как минимум 1 раз в месяц в первые три месяца, составление индивидуальной мультикомпонентной программы (плана) на несколько месяцев, включающей рекомендации по питанию, физическим нагрузкам и изменениям поведения и проведение консультаций для членов семьи, с ежемесячными визитами к врачу.

При длительном поддержании достигнутого уменьшения массы тела у детей и подростков с избыточной массой тела и умеренно выраженным ожирением без сопутствующих заболеваний, избыточная масса тела будет снижаться по мере роста, а изменение образа жизни позволит снизить количество жировой ткани, повысить мышечную массу, улучшить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Было показано, что при тяжелом ожирении у пациентов, достигших физической зрелости, умеренное снижение массы тела всего лишь на 7% связано с уменьшением числа случаев возникновения СД 2 типа. Достижение таких значений является вполне реальной целью для пациентов с тяжелым ожирением.

Формы поддержки данной группы детей:

1. регулярные консультации психолога – 1 раз в 1-2 мес.;
2. консультации диетолога с оценкой фактического питания и обсуждением возможных ошибок в питании – 1 раз в 3 мес.;
3. активное наблюдение педиатра (в том числе в форме телефонных консультаций) и школьного врача – ежемесячно;
4. обеспечение занятий в физкультурно-оздоровительных комплексах (возможна выдача льготных абонементов);
5. семейные консультации.

### 3.6 Лечение нарушений липидного обмена

Первой линией терапии нарушений липидного обмена является поддержание нормальной массы тела, коррекция образа жизни, включающая ежедневную физическую активность и соблюдение нормокалорийной диеты с ограничением насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Целевые значения ХС ЛНП у детей составляют менее 3,4 ммоль/л. При отсутствии значимого эффекта Европейское об-

щество атеросклероза в дополнение к здоровому образу жизни и диетотерапии рекомендует в качестве приоритетного направления терапии у детей использование статинов, эзетимиба и препаратов, связывающих желчные кислоты (табл. 15) [42].

При отсутствии эффекта от диетотерапии у детей с возраста 8 лет с установленным диагнозом гетерозиготной СГХС возможно применение статинов, которые снижают уровень ХС ЛНП за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Также данный препарат увеличивает число рецепторов ХС ЛНП в печени, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС ЛНП. Статины показали высокую эффективность у детей и взрослых с СГХС [64,65].

Начинать терапию статинами у детей и подростков следует с минимальной дозы, обычно в вечернее время и после определения исходных уровней (не менее чем в двух определениях) аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы. Титрование доз статинов проводится через 4-6 недель терапии статинами с учетом содержания общего ХС и ХС ЛНП, ее переносимости и безопасности. Увеличивать дозу статинов следует постепенно до максимально рекомендуемой дозы с тщательным контролем биохимических параметров. Дозы статинов у детей и подростков должны быть индивидуализованы.

Открытие пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), регуляторного белка, который влияет на рецепторы ХС ЛНП, предложило новую альтернативу лечения для пациентов с СГХС – за счет ингибирования PCSK9 с целью обеспечения безопасных и эффективных вариантов лечения для снижения рисков ССЗ. Препараты ингибиторы PCSK9 – моноклональные антитела к PCSK9 – показаны для лечения атеросклеротических ССЗ и СГХС в качестве дополнения к диетотерапии и максимально переносимой дозе статинов. Данный препарат вводится путем подкожной инъекции 1 раз в неделю и имеет высокую стоимость. В настоящее время данный препарат широко используется у взрослых с 18 лет, применение у детей возможно с 12 лет при подтвержденном диагнозе гомозиготной СГХС.

Клинические исследования с липидснижающей терапией подтверждают аналогичные клинические эффекты и их безопасность, наблюдаемые у взрослых.

Эффективность гиполипидемической терапии оценивается по уровню ХС ЛНП, целевыми значениями которого у детей является 3,4 ммоль/л.

При назначении статинов детям и подросткам важно тщательно контролировать побочные эффекты. Критерии безопасности терапии статинами у детей с СГХС включают в себя уровень активности АСТ, АЛТ  $\leq 3$  верхних пределов нормы; уровень КФК  $\leq 5$  верхних пределов нормы. Если оптимальные значения ХС ЛНП достигнуты при отсутствии лабораторных изменений, то терапию следует продолжать, повторить анализ через 8 недель, затем через 3 месяца. Если имеются нарушения в лабораторных показателях, то лечение следует прекратить и через 2 недели повторить лабораторные анализы. При возвращении биохимических параметров к норме терапию статинами возобновить в меньшей дозе под четким мониторингом лабораторных показателей.

Секвестранты желчных кислот (смолы) нарушают всасывание желчных кислот в кишечнике, что ведет к активации их синтеза в печени и последующему снижению уровня общего ХС и ХС ЛНП. Смолы не оказывают системного воздействия. Исходно назначаются в начальной дозе, которая может быть

увеличена при их хорошей переносимости. Однако плохая переносимость этих препаратов ограничивает использование этой лекарственной группы у детей и подростков. Секвестранты желчных кислот обычно используются в качестве дополнительной терапии к статинам.

Фибраты были изучены у детей и подростков только в нескольких клинических исследованиях. Эти работы показали возможность применения фибратов у детей только при выраженной гипертриглицеридемии и высоком риске панкреатита.

Разнообразные терапевтические эффекты отмечены при использовании препаратов никотиновой кислоты (ниацин), однако препараты никотиновой кислоты плохо переносятся детьми, что резко ограничивает их использование.

В качестве комплексной липидснижающей терапии, особенно при невозможности достигать оптимальный уровень ХС ЛНП, возможно применение у детей с СГХС препарата, нарушающего кишечную абсорбцию ХС, – эзетимиба.

При гомозиготной форме СГХС гиполипидемическая терапия малоэффективна и предпочтение отдается экстракорпоральным методам лечения. Аферез-ЛНП применяется каждые 1-2 недели в сочетании с постоянным приемом высоких доз статинов, которые нередко комбинируются с другими классами гиполипидемических препаратов. Также для лечения пациентов с гомозиготной СГХС старше 18 и 12 лет были одобрены 2 новых препарата: ломитапид – ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов и мипомерсен – антисмысловый олигонуклеотид, связывающийся с участком информационной РНК, кодирующей ароВ100, соответственно. В настоящее время исследования с применением новых гиполипидемических препаратов у детей и подростков с гомозиготной СГХС продолжаются. В редких случаях больным с гомозиготной формой СГХС проводится операция по трансплантации печени, чтобы обеспечить функционирование печеночных рецепторов к ХС ЛНП.

Все виды применяемых для лечения нарушений липидного обмена лекарственных препаратов должны назначаться детям только по строгим показаниям. Для большинства детей и подростков с алиментарными нарушениями липидного обмена необходим контроль липидов крови на фоне строгих рекомендаций по модификации образа жизни.

### 3.7 Лечение инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена

Лечение детей и подростков с инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдро-

мом прежде всего должно включать рационализацию питания и оптимизацию физической активности, так как показано, что физические нагрузки способствуют снижению массы тела, улучшению толерантности к глюкозе и снижению уровня инсулина в крови пациентов с гиперинсулинемией. Для назначения медикаментозного лечения детям и подросткам с нарушениями углеводного обмена, в том числе с СД2, необходима консультация эндокринолога.

### 3.8 Лечение артериальной гипертензии

**Целью лечения АГ** является достижение устойчивой нормализации уровня АД для снижения риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи лечения АГ:

- достижение целевого уровня АД, которое должно быть менее значения 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста у детей до 16 лет жизни, и менее 130/85 мм рт. ст. у подростков 16 лет и старше;
- улучшение качества жизни пациента;
- профилактика поражения органов-мишеней или обратное развитие имеющихся в них изменений;
- профилактика гипертонических кризов.

Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией [12]:

- При выявлении у ребенка или подростка повышенного АД медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ 1 степени без дополнительных ФР ССЗ медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6-12 месяцев немедикаментозного лечения.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ 1 степени и дополнительных ФР ССЗ, хронических болезней почек, сахарного диабета или АГ 2 степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.
- При выявлении у ребенка или подростка стабильной АГ по данным СМАД назначается антигипертензивная медикаментозная терапия в комбинации с нормализацией образа жизни и немедикаментозной терапией.
- Выбор препарата осуществляется с учётом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, сахарный диабет, гипертрофия миокарда левого желудочка, функциональное состояние почек, состояние вегетативной нервной системы и др.).

Таблица 15. Основные липидснижающие препараты у детей и подростков

Table 15. Main lipid-lowering drugs in children and adolescents

Класс/препараты	Начальная доза /день	Максимальная доза/день
<b>Статины</b>		
Аторвастатин	10 мг	80 мг
Питавастатин	1 мг	6-9 лет – 2 мг > 10 лет – 4 мг
<b>Ингибитор абсорбции ХС</b>		
Эзетимиб	10 мг	10 мг
<b>Фибраты</b>		
Фенофибрат	5 мг/кг/сут	145 мг
<b>Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)</b>		
Колестипол	2,5-5 г	20 г

- Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку данного лекарственного средства. Повышение дозы проводят каждые 4 недели, желателно под контролем результатов СМАД.
- В качестве препаратов стартовой терапии у детей и подростков используют два класса антигипертензивных препаратов: ИАПФ, БРА.
- При отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства, возникновении побочных эффектов проводится замена на препарат другого класса.
- Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 часов при однократном приеме.
- При неэффективности монотерапии в средних или максимально переносимых дозах возможно применение сочетаний препаратов нескольких классов, желателно в малых дозах.
- Оценка эффективности антигипертензивного лечения проводится через 8-12 недель от начала лечения.
- Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медика-

ментозного лечения – 3 месяца, предпочтительнее – 6-12 месяцев.

- При адекватно подобранной терапии после 3 месяцев непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД.
- Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 месяца.

Немедикаментозное лечение АГ должно быть рекомендовано всем детям и подросткам с АГ и высокого нормальным АД вне зависимости от необходимости лекарственной терапии.

#### **Медикаментозная антигипертензивная терапия**

Достижение целевого уровня АД предотвращает поражение органов-мишеней и уменьшает риск потенциальных сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни. При отсутствии поражения органов-мишеней целевой показатель АД должен соответствовать 95 перцентилю, однако при наличии признаков поражения органов-мишеней или высокой концентрации других ФР ССЗ (избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность) уровень АД должен соответствовать 90 перцентилю.

Использование антигипертензивных препаратов у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте.

**Таблица 16. Рекомендуемые антигипертензивные препараты для лечения АГ у детей и подростков**

**Table 16. Recommended antihypertensive medications for arterial hypertension treatment in children and adolescents**

Класс препаратов	Препарат	Основание	Стартовая доза (суточная)	Максимальная доза
ИАПФ	Каптоприл	РКИ, СИс	0,3-0,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки	6 мг/кг в сутки до 40 мг в сутки
	Эналаприл	РКИ	0,08 мг/кг в сутки (в 1-2 приема)	0,6мг/кг до 40 мг в сутки
	Фозиноприл	РКИ	0,1-0,6 мг/кг в сутки; 5мг (в 1 прием)	0,6 мг/кг до 40 мг в сутки
	Лизиноприл	РКИ	0,1 мг/кг в сутки; 5 мг (в 1 прием)	0,7 мг/кг до 40 мг в сутки
	Рамиприл	РКИ	1,6 мг/м <sup>2</sup> ; 2,5 мг в сутки (в 1 прием)	6 мг/м <sup>2</sup> до 20 мг в сутки
БРА	Лозартан	РКИ	0,7 мг/кг в сутки до 50 мг (в 1 прием)	1,4 мг/кг в сутки до 100 мг в сутки
	Ирбесартан	РКИ	75-150 мг в сутки (в 1 прием)	300 мг в сутки
	Валсартан	РКИ	1,3 мг/кг в сутки до 40 мг	2,7 мг/кг в сутки до 160 мг в сутки
	Кандесартан	РКИ	0,02 мг/кг в сутки до 4 мг/с (в 2 приема)	0,4 мг/кг в сутки до 16 мг в сутки
Бета-блокаторы	Метопролол	РКИ	0,5-1 мг/кг в сутки (в 2 приема)	2 мг/кг в сутки (в 2 приема)
	Бисопролол/ гидрохлортиазид	РКИ	2,5 мг в сутки (в 1 прием)	10 мг в сутки
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин	РКИ	0,06-0,3 мг/кг в сутки (в 1 прием)	0,6 мг/кг в сутки до 10 мг в сутки
	Фелодипин	РКИ, МЭ	2,5 мг в сутки (в 1 прием)	10 мг в сутки
	Нифедипин (замедленного высвобождения)	СИс, МЭ	0,25-0,50 мг/кг в сутки (в 2 приема)	3 мг/кг до 120 мг в сутки
	Исрадикпин	РКИ	0,05-0,10 мг/кг в сутки (в 2 приема)	0,6 мг/кг до 10 мг в сутки
Диуретики	Гидрохлортиазид	МЭ	0,5-1,0 мг/кг в сутки (в 1 прием)	3 мг/кг до 50 мг в сутки
	Хлорталидон	МЭ	0,3 мг/кг в сутки (в 1 прием)	2 мг/кг до 50 мг в сутки
	Индапамид замедленного высвобождения	СИс, МЭ	1,5 мг в сутки (в 1 прием)	1,5 мг в сутки

К настоящему времени выполнен ряд рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований, в которых показано, что гипотензивные препараты основных классов эффективны для снижения артериального давления и обладают минимальными побочными эффектами.

В настоящее время для лечения АГ у детей и подростков рекомендуется большое число антигипертензивных препаратов 5 основных групп:

1. иАПФ;
2. БРА;
3. блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые);
4. тиазидные/тиазидноподобные диуретики;
5. бета-адреноблокаторы

Дозировки основных лекарственных средств, используемых в лечении детей и подростков с АГ и рекомендуемых на основании результатов контролируемых рандомизированных исследований, серии исследований, а также мнения экспертов, представлены в таблице 16 [12]. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия (с 24-часовым контролем АД). Применение других антигипертензивных препаратов для лечения первичной АГ (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики,  $\alpha$ -адреноблокаторы, вазодилататоры, препараты центрального действия) в настоящее время не рекомендуется.

Перед началом медикаментозного лечения необходимо получить информированное согласие на применение медикаментозных препаратов родителей или законных представителей ребенка, или его самого, если ему исполнилось 15 лет. Особо следует отметить необходимость подписания информированного согласия в связи с тем, что назначение ряда зарегистрированных лекарственных средств для детей и подростков до 18 лет проводится «off-label» только на основании имеющихся национальных рекомендаций по лечению АГ, что является серьезной проблемой и требует включения в информированное согласие специальной информации об этом [12].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Gidding SS, Rana J, Prendergast C, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age. *The CARDIA Study. Circulation* 2016; 133(2):2139-146. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018042>
2. Berenson G., Srinivasan S.R, Bao W et al. for the Bogalusa Heart Study. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 1998 Jun 4;338(23):1650-1656. <https://doi.org/10.1056/nejm199806043382302>
3. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27(2):277-284. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00461-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00461-0)
4. Raitakari OT, Juonala M, Kahönen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290(17):2277-2283. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2277>
5. Reis JP, Allen N., Gibbs BB et al. Association of the degree of adiposity and duration of obesity with measures of cardiac structure and function: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(11):2434-2440. <https://doi.org/10.1002/oby.20865>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W 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(10):1953-2041. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940>

7. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023 Jun 21. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
8. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128(suppl 5):S213-S56. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107c>
9. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал.* 2012; 6(Прил. 1):1-40. [Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A. and et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; 6(App. 1):1-40 (in Russ.)].
10. Adams C., Burke V., Beilin LJ. Cholesterol tracking from childhood to adult mid-life in children from the Busselton study. *Acta Paediatr.* 2005 Mar;94(3):275-80. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb03069.x>
11. Розанов В Б, Александров А А, Перова Н В и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, отдаленные результаты пятилетнего профилактического вмешательства у мальчиков 12-летнего возраста (десятилетнее проспективное исследование) *Кардиология,* 2007;47(8):60-68. [RozaNov V B, Aleksandrov A A, Perova N V, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases: long term results of five year long preventive intervention in 12-year old boys (ten year prospective study). *Kardiologija.* 2007;47(8):60-68 (in Russ.)].
12. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020;17(2):7-35. [Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension.* 2020;17(2):7-35 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
13. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension* 2013; 62(2):247-54. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00831>
14. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10):1887-1920. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001039>
15. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK et al. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2003 Apr 30;3:3. <https://doi.org/10.1186%2F1471-2431-3-3>
16. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr. Obes. Rep.* 2019;8(4):472-479. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>
17. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: The Princeton Lipid Research Clinics follow-up study. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):340-345. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1699>
18. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):578-585. <https://doi.org/10.1681/asn.2011111115>
19. Panico C, Condorelli G. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of cardiovascular comorbidities in chronic inflammatory diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Dec;55(3):254-270. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8624-5>
20. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3163-3172. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.13.3163>
21. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort.

- BMJ. 2009;339:b4606. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4606>
22. Tutarel O. Acquired heart conditions in adults with congenital heart disease: a growing problem. *Heart*. 2014;100(17):1317–1321. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305575>
  23. Kato H, Sugimura T, Akagi T et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996; 94(6):1379–1385. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.6.1379>
  24. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R et al. Burden of coronary artery disease in adults with congenital heart disease and its relation to congenital and traditional heart risk factors. *Am J Cardiol*. 2009; 103(10):1445–1450. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.353>
  25. Kavey RE, Allada V, Daniels SR et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006;114(24):2710–2738. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.179568>
  26. de Ferranti S, Steinberger J, Ameduri R et al. on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e603–e634. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000618>
  27. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
  28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in *Lancet*. 2003;361:1060]. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
  29. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. [Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475]. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
  30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019;16:6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
  31. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May;10(5):351–365. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00047-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00047-x)
  32. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet. Highlights 2015–17. 2018. Available: <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2021-2495-42251-58349>
  33. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии 2022;17(2):126–135. [Gritinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(2):126–135. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>
  34. Young Lee, E.; Yoon, K.-H. Epidemic obesity in children and adolescents: Risk factors and prevention. *Front. Med*. 2018 Dec;12(6):658–666. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0640-1>
  35. Morales Camacho, WJ Diaz M, JM Ortiz PS et al. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2019;35:e3203. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3203>
  36. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>
  37. Клинические рекомендации «Ожирение у детей», 2021. [Clinical guidelines «Obesity in children», 2021 (in Russ.)]. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2)
  38. Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(2):121–132. [Girsh Y.V., Gerasimchik O.A. The role and place of bioimpedance analysis assessment of body composition of children and adolescents with different body mass. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):121–132. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-121-132>
  39. Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N et al. on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Cardiovascular Health Promotion in Children: Challenges and Opportunities for 2020 and Beyond: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(12):e236–e255. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000441>
  40. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. «Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007; 115:1948–1967. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181946>
  41. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133:1067–1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791>
  42. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45): 3478–90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>
  43. Perak AM, Ning H, de Ferranti SD et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation*. 2016; 134:9–19. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022335>
  44. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;15(1):58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*. 2019;15(1):58–98. (In Russ.)].
  45. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>
  46. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 11, 2020. PMID: 27809445
  47. Курбанисмаилова П.М., Попова А.Б., Драненко Н.Ю. и др. Проблема выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией; Клиническая практика. 2017;3:61–69. [Kurbanismailova P.M., Popova A.B., Dranenko N.Yu., et al. Aspects of detecting patients with family hypercholesterolemia. *Clinical practice*. 2017;3:61–69 (in Russ.)].
  48. Цанева И.А., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ 2017; 11:785–789. [Tsanova I.A., Sharonova L.A., Verbovoy A.F. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *RMJ* 2017; 11:785–789 (in Russ.)].
  49. Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. *World J Diabetes*. 2022; 13(4):282–307. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v13.i4.282>
  50. Castorani V, Polidor N, Giannini C et al. Insulin resistance and type 2 diabetes in children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 25(4):217–226. <https://doi.org/10.6065/apem.2040090.045>
  51. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO. *Circulation*. 2009, Oct 20,

- 120(16):1640-1645. <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5281>
52. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(5):299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>
53. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Глобальное об- следование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. *Пульмонология*. 2017; 27(2):179-186. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O., Donitova V.V. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015). *Pulmonologiya*. 2017;27(2):179-186. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.18093/0869/0189/2017/27\(2\)179-186](https://doi.org/10.18093/0869/0189/2017/27(2)179-186)
54. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61388-8)
55. Rosen LJ, Myers V, Hovell M et al. Meta-analysis of parental protection of children from tobacco smoke exposure. *Pediatrics*. 2014;133:698–714. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0958>
56. Yang H, Ma C, Zhao M et al. Prevalence and trend of smokeless tobacco use and its associated factors among adolescents aged 12–16 years in 138 countries/territories, 1999–2019. *BMC Med*. 2022 Nov 25;20(1):460. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02662-0>
57. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 14-7983; 2014.
58. Рекомендации ВОЗ по вопросам физической активности и мало- подвижного образа жизни. Женева: Всемирная организация здра- воохранения; 2021 г.; 104 с. [WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. Geneva: World Health Organization; 2021; 104 p.].
59. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services. 2008 Url: [www.health.gov/paguidelines](http://www.health.gov/paguidelines)
60. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. *Can J Public Health*. 2007; 98 (Suppl. 2): S109–21. PMID: 18213942
61. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(9 Suppl):S498-504. <https://doi.org/10.1097/00005768-200009001-00009>
62. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from American Heart Association. *Circulation*. 2021 Dec 7;144(23):e472-e487. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001031>
63. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric Obesity- Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):709-757. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
64. Peterson AL, McNeal CJ, Wilson DP. Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Aug 27;23(10):64. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00959-8>
65. Yeung J, Chisholm K, Spinks C et al. Familial hypercholesterolaemia: Experience of a tertiary paediatric lipid clinic. *J Paediatr Child Health*. 2021 Aug;57(8):1201-1207. <https://doi.org/10.1111/jpc.12036>



\*Азаров А.В.<sup>1,2</sup>, Глезер М.Г.<sup>1,2</sup>, Журавлев А.С.<sup>1,2</sup>, Рафаели Т.Р.<sup>1</sup>,  
Семитко С.П.<sup>1</sup>, Гюльмисарян К.В.<sup>1</sup>, Курносов С.А.<sup>2</sup>

## СТРАТЕГИЯ ОТСРОЧЕННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА БЕЗ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST, ОБУСЛОВЛЕННОМ МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ АРТЕРИИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8/2, г. Москва 119991, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, г. Москва 129110, Российская Федерация.

\***Ответственный автор:** Азаров Алексей Викторович, к.м.н., доц. каф. интервенционной кардиоангиологии, Институт профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); зав. отд. эндоваскулярного лечения ССЗ и нарушения ритма; вед. науч. сотрудник, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Рождественская 11, кв. 416, г. Мытищи 141002, Московская область, Российская Федерация, e-mail: azarov\_al@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7061-337X

**Глезер Мария Генриховна**, д.м.н., профессор, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); зав. каф. кардиологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», e-mail: cardiolog@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0995-1924

**Журавлев Андрей Сергеевич**, врач-ординатор каф. интервенционной кардиоангиологии, Институт профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); мл. науч. сотр. отделения рентгенэндоваскулярной хирургии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», e-mail: zhuravlev\_and@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-9130-707X

**Рафаели Ионатан Рафаелович**, д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, НПЦИК, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: rafaeli50@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0495-2645

**Семитко Сергей Петрович**, д.м.н., проф. каф. интервенционной кардиоангиологии, Институт профессионального образования; директор, НПЦИК, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: semitko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1268-5145

**Гюльмисарян Карен Вадимович**, врач по РЗДил, НПЦИК, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: Kengyulmisaryan@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-8985-2220

**Курносов Сергей Алексеевич**, науч. сотру. отд. рентгенэндоваскулярной хирургии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», e-mail: sergey.kurnosov.88@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6820-1536

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить госпитальные ангиографические и пятилетние постгоспитальные клинические исходы применения стратегии чрескожного вмешательства без имплантации стента с методикой немедленного стентирования коронарных артерий у пациентов ИМпST и массивным коронарным тромбозом.

**Материал и методы.** В исследование включены 116 пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и признаками массивного тромбоза в просвете магистральной эпикардиальной коронарной артерии по TIMI thrombus grade score больше 3 после восстановления антеградного кровотока. В 1-ой группе отсроченного вмешательства на первичном этапе кровотока восстанавливали с помощью инфляции баллона небольшого диаметра и/или мануальной вакуумной тромбоспирации до достижения стабильного кровотока TIMI 3, при контрольной коронарной ангиографии (КАГ) на 5-6 сутки у 36 человек стент имплантирован не был по причине незначимости стеноза инфаркт-ответственной коронарной артерии (стеноз менее 50% по QCA). Немедленная имплантация стента была произведена у 78 человек (группа 2). Первичная конечная точка: частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающая в себя общую смертность, повторный инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию инфаркт-ответственной артерии. Вторичная конечная точка: частота достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии – кровотока по TIMI и Myocardial Blush Grade после «индексной» процедуры.

**Результаты.** Медианный период наблюдения составил 47 месяцев. Частота первичной конечной точки (MACE) составила 15,8% в 1-ой группе и 23,1% – во 2-ой группе, без статистически значимого различия ( $p=0,408$ ). Общая смертность (10,5% и 11,7%), частота повторного инфаркта миокарда (2,6% и 5,1%), частота повторной реваскуляризации целевого сосуда (2,6% и 6,4%) были без значимого преимущества между подгруппами. Оптимальная реперфузия (TIMI-3 и по шкале Myocardial Blush Grade 2-3 после первичной процедуры) была достигнута у значительно ( $p=0,02$ ) большего числа пациентов в 1 группе (89%), чем во 2-ой (69,2%). Резолюция сегмента ST $\geq$ 70% после вмешательства была достигнута в 87% случаев в 1 группе и в 64,1% случаев во 2-ой ( $p=0,011$ ).

**Заключение.** У пациентов с ИМпST, обусловленном массивным коронарным тромбозом, метод отсроченного чрескожного вмешательства увеличивает частоту достижения оптимального кровотока, вероятность резолюции сегмента ST и позволяет в 50% случаях избежать имплантации стента в инфаркт-связанную артерию по сравнению с методикой немедленного стентирования. Оба метода имеют сопоставимые госпитальные и пятилетние клинические риски.

**Ключевые слова:** отсроченное стентирование коронарной артерии, отсроченное вмешательство без стента, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, массивный тромбоз инфаркт-связанной артерии.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование статьи.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и

коммерческих организаций.

**Информация и соблюдение этических норм.** Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

✉ AZAROV\_AL@MAIL.RU

**Для цитирования:** Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С., Рафаели Т.Р., Семитко С.П., Гюльмисарян К.В., Курносов С.А. Стратегия отсроченного вмешательства без имплантации стента при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленном массивным тромбозом инфаркт-связанной артерии. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):36-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-36-43>

Рукопись получена: 07.06.2023 | Рецензия получена: 12.08.2023 | Принята к публикации: 14.08.2023

© Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С., Рафаели Т.Р., Семитко С.П., Гюльмисарян К.В., Курносов С.А., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Alexey V. Azarov<sup>1,2</sup>, Maria G. Glezer<sup>1,2</sup>, Andrey S. Zhuravlev<sup>1,2</sup>, Ionatan R. Rafaeli<sup>1</sup>,  
Sergey P. Semitko<sup>1</sup>, Karen V. Gyl'misaruyan<sup>1</sup>, Sergey A. Kurnosov<sup>2</sup>

## STRATEGY OF DELAYED INTERVENTION WITHOUT STENT IMPLANTATION IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION CAUSED BY MASSIVE THROMBOSIS OF THE INFARCT-RELATED ARTERY

<sup>1</sup>I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY,  
8/2, TRUBETSKAYA STR., MOSCOW 119991, RUSSIAN FEDERATION;

<sup>2</sup>M.F. VLADIMIRSKIY MOSCOW REGIONAL RESEARCH AND CLINICAL INSTITUTE («MONIKI»),  
61/2, SHCHEPKINA STR., MOSCOW 129110, RUSSIAN FEDERATION.

\*Corresponding author: V. Azarov, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Department of Endovascular Treatment of Cardiovascular Diseases and Rhythm Disorder, Leading Researcher, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), 11 Rozhdestvenskaya street, apt. 416, Mytishchi 141002, Moscow Region, Russian Federation, e-mail: azarov\_al@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7061-337X

Maria G. Glezer, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Chair of Cardiology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), e-mail: cardiolog@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Andrey S. Zhuravlev, Resident of the Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Junior Researcher of the Department of X-ray endovascular surgery, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), e-mail: zhuravlev\_and@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-9130-707X

Ionatan R. Rafaeli, Dr. of Sci. (Med.), Cardiovascular surgeon of the Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: rafaeli50@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0495-2645

Sergey P. Semitko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Interventional Cardioangiography, Institute of Professional Education; Director, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: semitko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1268-5145

Karen V. Gyl'misaruyan, Endovascular surgeon, Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiography, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: Kengyulmisaryan@gmail.ru, ORCID: 0000-0002-8985-2220

Sergey A. Kurnosov, Researcher of the Department of X-ray endovascular surgery, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), e-mail: sergey.kurnosov.88@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6820-1536

### ABSTRACT

**Aim.** Introduction. To evaluate in-hospital angiographic and five-year posthospital clinical outcomes of percutaneous intervention strategy without stent implantation with immediate coronary artery stenting technique in STEMI patients with massive coronary thrombosis.

**Material and methods.** The study enrolled 116 patients with primary STEMI myocardial infarction with the signs of massive thrombosis in the lumen of the main epicardial coronary artery with TIMI thrombus grade greater than 3 after antegrade blood flow restoration. In the 1st group of delayed intervention at the primary stage the blood flow was restored by small diameter balloon inflation and/or manual vacuum thrombus aspiration until stable TIMI grade 3 blood flow was achieved, at control CAG on day 5-6 in 36 people the stent was not implanted due to insignificance of infarct-related coronary artery stenosis (stenosis less than 50% according to QCA). Immediate stent implantation was performed in 78 patients (group 2). The primary endpoint was the incidence of adverse cardiovascular events, including total mortality, recurrent myocardial infarction, repeated revascularization of the infarct-responsive artery. Secondary endpoint: frequency of achieving optimal myocardial perfusion as measured by angiography – TIMI blood flow and Myocardial Blush Grade.

**Results.** The median follow-up period was 47 months. The incidence of the primary end point (MACE) was 15,8% in group 1 and 23,1% in group 2, with no statistically significant difference ( $p=0,408$ ). Overall mortality (10,5% and 11,7%), the rate of repeat myocardial infarction (2,6% and 5,1%), and the rate of repeat target vessel revascularization (2,6% and 6,4%) were without significant advantage between subgroups. Optimal reperfusion (TIMI-3 and Myocardial Blush Grade 2-3 after primary procedure was achieved in significantly ( $p=0,02$ ) more patients in group 1 (89%) than in group 2 (69,2%) ST segment resolution  $\geq 70\%$  after intervention was achieved in 87% of cases in group 1 and in 64,1% of cases in group 2 ( $p=0,011$ ).

**Conclusion.** In STEMI patients with massive coronary thrombosis, the method of delayed percutaneous intervention increases the rate of achieving optimal blood flow and allows avoiding stent implantation in the infarct-related artery in 50% of cases as compared to the method of immediate stenting. Both methods have comparable hospital and five-year clinical risks.

**Key words:** delayed coronary artery stenting, delayed intervention without stent, ST-elevation acute myocardial infarction, massive infarct-associated artery thrombosis.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** No conflict of interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Funding for the article.** The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial

organizations.

**Information about ethics.** The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol of the scientific research was approved by the local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

✉ AZAROV\_AL@MAIL.RU

**For citation:** Alexey V. Azarov, Maria G. Glezer, Andrey S. Zhuravlev, Ionatan R. Rafaeli, Sergey P. Semitko, Karen V. Gyl'misaruyan, Sergey A. Kurnosov. Strategy of delayed intervention without stent implantation in myocardial infarction with ST segment elevation caused by massive thrombosis of the infarct-related artery. Eurasian heart journal. 2023;(3):36-43 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-36-43>

Received: 07.06.2023 | Revision Received: 12.08.2023 | Accepted: 14.08.2023

© Alexey V. Azarov, Maria G. Glezer, Andrey S. Zhuravlev, Ionatan R. Rafaeli, Sergey P. Semitko, Karen V. Gyl'misaruyan, Sergey A. Kurnosov, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в основном обусловлен острой магистральной тромботической окклюзией инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), причиной которой в подавляющем большинстве является разрыв богатой липидами атеросклеротической бляшки [1,2]. Однако у 1/3 пациентов после восстановления коронарного кровотока выявляется остаточный массивный тромбоз ИСКА, соответствующий уровню 3 и более по шкале TTG (TIMI thrombus grade score), что ассоциировано с более высоким риском кардиальной смерти [3,4].

Современным стандартом лечения острого ИМпСТ является проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием в ИСКА [1,5]. Помимо того, что и дилатация коронарным баллонным катетером, и имплантация стента рекомендованным давлением в сохраняющиеся тромботические массы неизбежно несут риск развития дистальной эмболизации и, как следствие, приводят к ухудшению перфузии миокарда, но и сам по себе коронарный стент в дальнейшем повышает риски развития внутрисосудистых осложнений, таких как тромбоз и рестеноз внутри стента, особенно у пациентов с массивной тромботической нагрузкой, а имплантация стента в остаточное стенотическое поражение не влияет на кардиальную смерть [4,6-9].

Стратегия отсроченного стентирования коронарных артерий (ОСКА) при массивном коронарном тромбозе показала успешные результаты и свидетельствует о том, что в 10-40% случаев у этих пациентов отсутствует субстрат для имплантации стента [9-11].

Однако вопросы отдаленных результатов у пациентов, которым при ОСКА не имплантировали стент, остаются нерешенными.

Целью данной работы является оценить непосредственные ангиографические и пятилетние клинические исходы применения стратегии чрескожного коронарного вмешательства без имплантации стента с методикой немедленного стентирования коронарных артерий у пациентов ИМпСТ и массивным коронарным тромбозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» и Научно-практического центра Интервенционной Кардиоангиологии (Сеченовский университет); в период с января 2013 по февраль 2018 года поволился набор пациентов и до 2022 года – период наблюдения.

**Критерии включения в исследование.** Возраст от 18 лет, острый (первичный) ИМпСТ, сроки от дебюта ангинозного статуса не более 12 часов, ангиографические признаки массивного тромба в просвете магистральной эпикардиальной коронарной артерии (TTG 3-5) после восстановления антеградного кровотока, диаметр инфаркт-связанной коронарной артерий не менее 2,5 мм, полученное информированное согласие на проведение ЧКВ.

**Критерии не включения в исследование.** Наличие в анамнезе ранее перенесенного ИМ или реваскуляризации миокарда по поводу хронической ИБС, истинный кардиогенный шок на момент поступления, пациенты с циррозом печени, состояния и заболевания, при которых невозможно проведение двойной антиагрегантной терапии, беременность.

Всего было включено 153 пациента, которые были разделены на две группы в зависимости от методики реваскуляризации. В 1-й группе (78 пациентов) применялась общепри-

нятая методика немедленной имплантации стента (НСКА), во 2-й группе (75 пациентов) – методика ОСКА, из которых у 38 имплантация стента не выполнялась. В данной статье поведен анализ результатов 116 пациентов – 78 в группе НСКА и 36 пациентов из группы ОСКА, которым по результатам контрольной КАГ не проводилась имплантация стентов.

**Методы реваскуляризации.** Первичное ЧКВ в группе НСКА выполнялось согласно стандартной методике: восстановление кровотока (механическая реканализация, баллонная ангиопластика и/или мануальная вакуумная тромбоаспирация) и имплантация стента с лекарственным покрытием. Первичное ЧКВ в группе ОСКА выполнялось в два этапа: первый этап – так называемая «индексная» процедура, направленная на достижение стабильного антеградного коронарного кровотока ИСКА не менее уровня TIMI-3 на серии контрольных ангиографических съемок с интервалом в 10 мин. с применением минимальной инвазивной механической стратегии (МИМС) и созданием оптимальной гипокоагуляционной среды. При этом МИМС подразумевала реканализацию тромботической окклюзии коронарным проводником, в случае не восстановления кровотока дополнительно выполнялась стандартная баллонная вазодилатация (диаметр баллонного катетера не превышал 1,5 или 2,0 мм) и/или мануальной вакуумной тромбоаспирации (аспирационный катетер 6 Fr Export, ASAP). В случае наличия коронарного кровотока TIMI-3 на этапе диагностической процедуры в сочетании с резольцией сегмента ST на ЭКГ не менее 70% от исходного МИМС соответственно не выполнялась.

На втором этапе (через 5-6 суток) выполнялась контрольная коронарография. При отсутствии ангиографически значимого стенотического поражения или при стенотическом поражении менее 50% по данным количественной КАГ (Quantitative coronary angiography (QCA)) имплантация стента в ИСКА не выполнялась.

**Ангиографическое исследование.** КАГ выполняли при поступлении и повторно на 5-6 сут. При КАГ оценивали показатели коронарного кровотока и миокардиального контрастирования: оценивали коронарный кровоток по шкале TIMI flow grade, corrected TIMI frame count (CTFC), степень миокардиального контрастирования – по шкале Myocardial Blush Grade (MBG). Степень тромботической нагрузки оценивали по TIMI thrombus grade score (TTG) после восстановления кровотока по ИСКА.

**Фармакологическое сопровождение.** При поступлении все пациенты получали двойную дезагрегантную терапию в виде 300 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг или тикагрелора 180 мг. После проведения КАГ все пациенты получали блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов в течение 24-48 ч. С первого дня госпитализации и до выписки все пациенты получали аторвастатин в дозе 80 мг, продолжали двойную дезагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг в сочетании с препаратом клопидогрел в дозе 75 мг или тикагрелор в суточной дозе 180 мг, а также получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости – диуретики и ингибиторы протонной помпы. Эта же терапия была рекомендована для применения в постгоспитальном периоде.

**Конечные точки.** На госпитальном этапе и в отдаленном периоде наблюдения оценивали следующие показатели: первичную комбинированную конечную точку – неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), включающую в себя

общую смертность, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию целевого сосуда и большие клинически значимые кровотечения. Вторичная конечная точка: частота достижения оптимальной миокардиальной перфузии по данным ангиографии (TIMI, MBG) после «индексной» процедуры.

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

**Статистическая обработка результатов.** При статистической обработке результатов использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью метода Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметической (M), с стандартным отклонением ( $\pm$ SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Количественный показатель представлялся в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75%Q) при ненормальном

распределении данных. Межгрупповые различия оценивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением  $\chi^2$  Пирсона, либо точного теста Фишера. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для оценки статистической значимости связи фактора с наступлением события в зависимости от времени использовали метод Каплана-Мейера и лог-ранк критерий Мантеля-Кокса. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности были проанализированы данные 116 пациентов. В таблице 1 представлены исходные клинические и анамнестические характеристики пациентов в группе ИСКА и ОСКА, которым не проводилась имплантация стентов. Согласно полученным данным, группы были сопоставимы между собой, однако в группе ИСКА был достоверно больший уровень холестерина ( $p < 0,001$ ), большая доля пациентов с гиперлипидемией, а также более продолжительный период времени «симптом-баллон» в группе ОСКА ( $p = 0,03$ ).

**Таблица 1. Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов**

**Table 1. Clinical and angiographic characteristics of patients**

Показатель	ИСКА (n=38)	ОСКА (n=78)	P
Возраст, M $\pm$ SD, (95% ДИ), годы	54,6 $\pm$ 13,6 (50,1-59,1)	56 $\pm$ 11,7 (53,4-58,7)	0,562
ИМТ, M $\pm$ SD, (95% ДИ) кг/м <sup>2</sup>	30 $\pm$ 6,1 (25,9-34,2)	29 $\pm$ 3,8 (24,3-33,8)	0,742
Мужской пол, n (%)	32 (84,2)	66 (84,6)	1,000
Сахарный диабет, %	7 (18,4)	15 (19,5)	1,000
Артериальная гипертензия, %	29 (76,3)	51 (65,4)	0,288
Курение, %	19 (50)	48 (61,5)	0,238
Гиперлипидемия, % (повышение ХС >5 ммоль/л и/или ЛПНП <3,5 ммоль/л)	10 (35,7)	60 (83,3)	<0,001
Холестерин, Me (Q1-Q3), ммоль/л	4,42 (3,74-6,23)	5,8 (5,3-6,8)	0,005
Триглицериды, Me (Q1-Q3), ммоль/л	1,55 (1,3-2,8)	1,6 (1,15-2,8)	0,585
HGB, Me (Q1-Q3), г/л	141 (130-151)	140 (130-154)	1,000
Эритроциты, M $\pm$ SD, (95% ДИ)	4,7 $\pm$ 0,8 (4,4-5)	4,6 $\pm$ 0,6 (4,4-4,7)	0,536
Лимфоциты, Me (Q1-Q3), 10 <sup>9</sup> /л	1,8 (1,5-2,3)	2 (1,4-3,3)	0,391
Тромбоциты, Me (Q1-Q3)	227 (205-257)	227 (193-262)	0,981
Лейкоциты, Me (Q1-Q3), 10 <sup>9</sup> /л	10,9 (9,1-12,3)	10,4 (8,1-13,9)	0,894
КФК, Me (Q1-Q3), ед/л	653 (342-1113)	780,5 (360-2034)	0,125
КФК МВ, Me (Q1-Q3), ед/л	78 (40-143)	88 (36-176,2)	0,566
<b>ИСКА</b>			
Ствол ЛКА, n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,550
ПМЖВ, n (%)	13 (34,2)	43 (55,1)	0,05
ОВ, n (%)	4 (10,5)	8 (10,3)	1,000
ПКА, n (%)	20 (52,6)	26 (33,3)	0,07
Время «симптом-баллон», Me (Q1-Q3), ч	4 (2,8-6)	3 (2,5-4)	0,03*

*Примечание/Note:* ОСН – острая сердечная недостаточность (AHF – acute heart failure), ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия (IRCA – infarct-related coronary artery), ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь (LAD – left anterior descending artery), ОВ – огибающая ветвь (CA – circumflex artery), ПКА – правая коронарная артерия (RCA – right coronary artery), TTG – TIMI thrombus grade score (TTG – TIMI thrombus grade score)

В таблице 2 представлена ангиографическая характеристика коронарного русла пациентов.

Согласно результатам, состояние коронарного кровотока по шкале TIMI во время первичной КАГ было сопоставимо между подгруппами ( $p=0,239$ ), в то время как в группе ОСКА фиксировался более выраженный тромбоз ИСКА по шкале TTG ( $p=0,012$ ).

После проведенного вмешательства, состояние коронарного кровотока по шкале TIMI было значимо лучше в группе ОСКА, чем в группе НСКА ( $p=0,001$ ). В то время как микрососудистая перфузия по шкале MBG была сопоставима между подгруппами ( $p=0,172$ ).

В таблице 3 приведена частотная характеристика критериев успешной реперфузии, которыми являются сочетание кровотока TIMI-3 и MBG 2-3, а также резолюция сегмента  $ST \geq 70\%$  в течении 60 минут после реваскуляризации. Согласно данным, состояние оптимальной миокардиальной перфузии (TIMI-3 и MBG 2-3) в конце первой процедуры было значимо лучше в группе ОСКА, чем в группе НСКА (89% и 69,2%,  $p=0,02$ ). Кроме того, резолюция сегмента  $ST \geq 70\%$  после вмешательства была

достигнута в 64,1% случаев в группе НСКА и в 87% случаев в группе ОСКА, со значимым преимуществом ( $p=0,011$ ).

Медианный период наблюдения в группе ОСКА составил 48,5 месяц (Q1-Q3: 40-59) и 46,5 месяцев (Q1-Q3: 13-65) в группе НСКА ( $p=0,755$ ). В таблице 5 приведены характеристики клинических конечных точек.

Согласно результатам, частота MACE составила 15,8% в группе ОСКА и 23,1% в группе НСКА, без значимой разницы ( $p=0,467$ ). Частота общей смертности (10,5% и 11,7%,  $p=1,000$ ), повторного инфаркта миокарда (2,6% и 5,1%,  $p=1,000$ ), необходимости проведения повторной реваскуляризации целевого сосуда (2,6% и 6,4%,  $p=0,662$ ) были также без статистической разницы между подгруппами ОСКА и НСКА.

#### Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE)

Зависимость риска развития MACE от исходной группы лечения (ОСКА/НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой ( $p=0,408$ ).

Средний срок развития MACE в группе ОСКА  $63,3 \pm 3,4$  мес., а в группе НСКА  $78,3 \pm 4,4$  мес. (рис. 1).

**Таблица 2. Ангиографические критерии степени эпикардиального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии до и после выполнения ЧКВ**

**Table 2. Angiographic criteria of epicardial blood flow and tissue myocardial perfusion before and after PCI**

Показатель	ОСКА (n=38)	НСКА (n=78)	P
<b>До процедуры ЧКВ</b>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (1-2)	0,239
TTG, Ме (Q1-Q3)	4 (3-4)	3 (3-4)	0,012
<b>После процедуры ЧКВ</b>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,001*
MBG, Ме (Q1-Q3)	2 (2-2)	2 (1-2)	0,172
<b>Контрольное исследование (для ОСКА)</b>			
TIMI, Ме (Q1-Q3)	3 (3-3)		
MBG, Ме (Q1-Q3)	2 (2-2)		

Примечание/Note: \* – статистически значимая разница (statistically significant difference) ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Частота встречаемости резолюции сегмента  $ST \geq 70\%$  и кровотока TIMI3, MBG 2-3 в зависимости от методики лечения**

Показатель	Методика лечения				P	ОШ; 95ДИ%
	ОСКА		НСКА			
	Абс.	%	Абс.	%		
TIMI-3, MBG 2-3, n (%)	34/38	89%	54/78	69,2%	0,02	3,8; 1,2-11,8
Резолюция сегмента $ST \geq 70\%$ , n (%)	33/38	87%	50/78	64,1%	0,011	3,7; 1,3-10,5

**Таблица 4. Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном и ближайшем отдаленном периоде**

Показатель	ОСКА (n=38)	НСКА (n=78)	P
MACE, n (%)	2 (5,2)	4 (5,1)	1,000
Смерть, n (%)	1 (2,6)	2 (2,6)	1,000
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	0 (0)	1 (1,3)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,550
Большие кровотечения, n (%)	1 (2,6)	2 (2,6)	1,000

**Таблица 5. Кардиальные осложнения и кровотечения в госпитальном периоде и в отсроченном периоде наблюдения**

Показатель	ОСКА (n=38)	НСКА (n=78)	P
MACE, n (%)	6 (15,8)	18 (23,1)	0,467
Смерть, n (%)	4 (10,5)	9 (11,7)	1,000
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,6)	4 (5,1)	1,000
Повторная реваскуляризация в ИСКА, n (%)	1 (2,6)	5 (6,4)	0,662
Большие кровотечения, n (%)	2 (5,2)	4 (5,1)	1,000

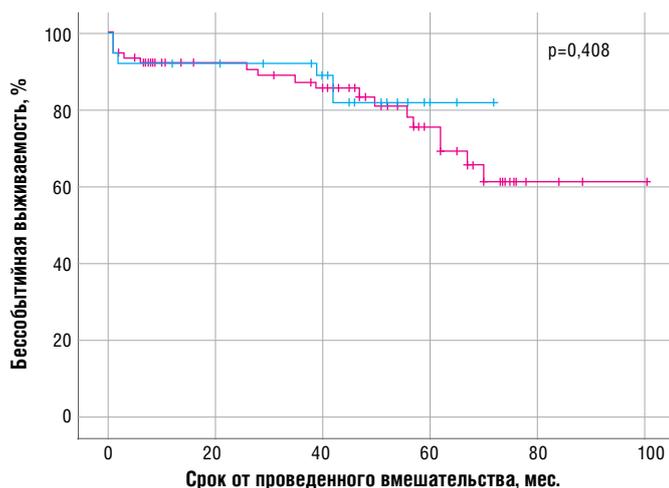
### Общая смертность

При оценке выживаемости у пациентов после проведенного вмешательства в зависимости от группы лечения статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,948$ ).

Средний срок смертности в группе ОСКА 66,8±2,5 мес., а в группе НСКА 88,2±4,7 мес. (рис. 2).

### Повторный инфаркт миокарда

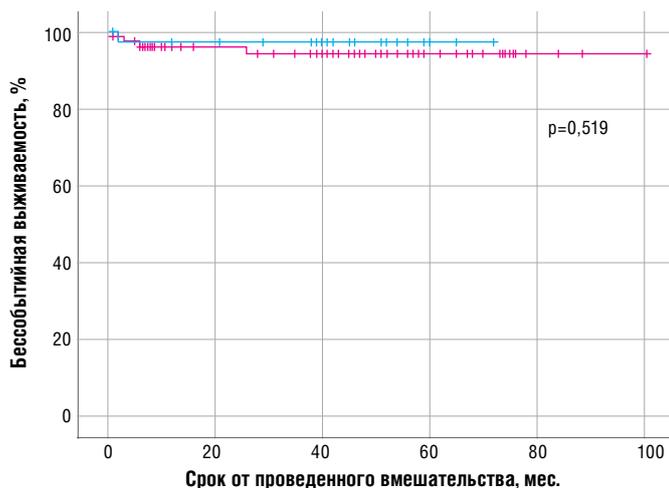
Зависимость риска повторного инфаркта миокарда от исходной группы лечения (ОСКА/НСКА), оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой ( $p=0,519$ ).



Подгруппа	0	38	34	29	9	0	0
0	38	34	29	9	0	0	0
1	78	56	50	21	4	1	1

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (MACE) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОСКА показана синим цветом, группа пациентов НСКА показана красным)

Figure 1. Kaplan-Meier curves characterizing the MACE-free survival of patients depending on the treatment group (DSCA patient group shown in blue, ISCA patient group shown in red)



Подгруппа	0	38	34	29	9	0	0
0	38	34	29	9	0	0	0
1	78	56	50	21	4	1	1

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (повторный ИМ) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОСКА показана синим цветом, группа пациентов НСКА показана красным)

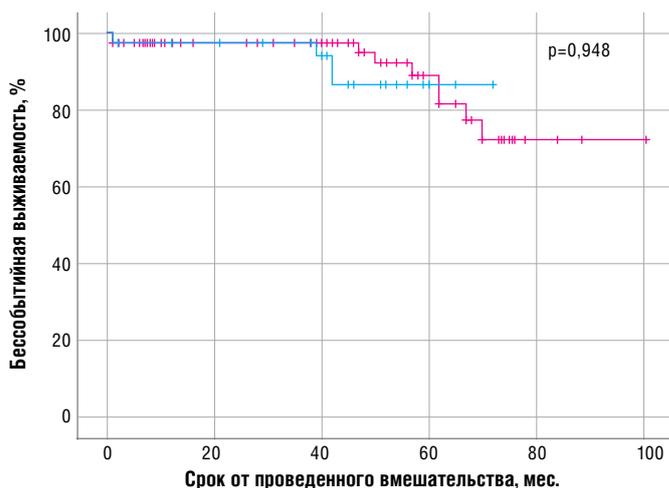
Figure 3. Kaplan-Meier curves characterizing the event-free (recurrent MI) survival of patients depending on the treatment group (DSCA patient group shown in blue, ISCA patient group shown in red)

Средний срок развития повторного ИМ в группе ОСКА 70,8±1,9 мес., а в группе НСКА 95,4±2,5 мес. (рис. 3).

### Повторная реваскуляризация целевого сосуда

Зависимость риска повторной реваскуляризации целевого сосуда от исходной группы лечения, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой ( $p=0,347$ ).

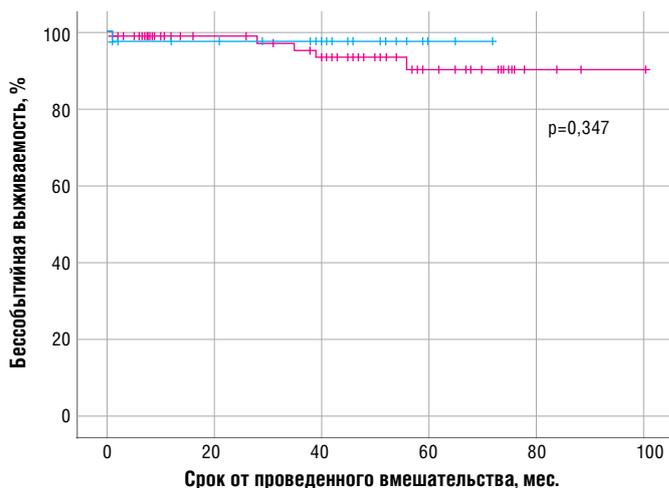
Средний срок развития TVR в группе ОСКА 70,1±1,8 мес., а в группе НСКА 94,26±2,7 мес. (рис. 4).



Подгруппа	0	38	34	29	9	0	0
0	38	34	29	9	0	0	0
1	78	56	50	21	4	1	1

Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОСКА показана синим цветом, группа пациентов НСКА показана красным)

Figure 2. Kaplan-Meier curves characterizing patient survival depending on the treatment group (DSCA patient group shown in blue, ISCA patient group shown in red)



Подгруппа	0	38	34	29	9	0	0
0	38	34	29	9	0	0	0
1	78	56	50	21	4	1	1

Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (TVR) выживаемость пациентов в зависимости от группы лечения (группа пациентов ОСКА показана синим цветом, группа пациентов НСКА показана красным)

Figure 4. Kaplan-Meier curves characterizing the nonviable (TVR) survival of patients depending on the treatment group (DSCA patient group shown in blue, ISCA patient group shown in red)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в исследование было включено 116 пациентов, из них 38 пациентов в подгруппе ОСКА без последующей имплантации стента и 78 пациентов в группе НСКА. Медианный период наблюдения составил 47 (38–62) месяцев. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события были сопоставимы между подгруппами ОСКА и НСКА в отсроченном периоде (15,8% и 23,1%,  $p=0,408$ ). Частота других клинических конечных точек, таких как общая смертность (10,5% и 11,7%), частота повторного инфаркта миокарда (2,6% и 5,1%), частота повторной реваскуляризации целевого сосуда (2,6% и 6,4%) были также без значимого преимущества между подгруппами. После первичного вмешательства по поводу ИМnST оптимальный ангиографический результат статистически значимо чаще фиксировался в группе ОСКА: при анализе TIMI ( $p=0,001$ ), при анализе совокупной ангиографической характеристики оптимальной перфузии TIMI-3 и MBG 2-3 (89% и 69,2%,  $p=0,02$ ), а также при анализе частоты резольции сегмента ST $\geq$ 70% после процедуры (87% и 64,1%,  $p=0,011$ ), чего, однако, не фиксировалось при оценке MBG после процедуры ( $p=0,172$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению острого ИМnST, как Европейского общества кардиологов от 2017 года (ЕОК), так и Российского кардиологического общества, и ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России от 2020 года, первичное ЧКВ должно завершиться рутинной имплантацией стента в ИСКА с целью поддержания стабильного коронарного кровотока и снижения риска рецидива инфаркта миокарда и необходимости в повторной реваскуляризации [1,5]. Однако на клинические исходы влияет не только имплантация стента в остаточное стенотическое поражение, но и степень тромботической нагрузки и тип атеросклеротической бляшки. Показано, например, что массивный коронарный тромбоз (уровня TTG 3-5) ассоциируется с более высокой частотой развития MACE и крайне высоким показателем тромбоза стента (8,2% в течение 2 лет), а если причиной развития ОКС стала атеросклеротическая бляшка с преобладанием кальция, то годовой риск развития MACE составляет 32,1% [3,4,12].

Еще один ключевой аспект, несмотря на внедрение современных устройств для удаления тромбов – в 35% случаев в ИСКА сохраняется остаточный массивный коронарный тромбоз, а имплантация стента даже номинальным давлением неизбежно несет риск дистальной эмболизации микроциркуляторного русла и, как следствие, развитие феномена «slow/no-reflow» (невосстановленного коронарного кровотока). Поскольку миокард остается в состоянии гипоперфузии, данное осложнение ассоциируется с достаточно высокой смертностью (до 30,3%) в отдаленном периоде [13,14]. Методика ОСКА в настоящее время не применяется широко в клинической практике, поскольку в рекомендациях ЕОК по лечению ИМnST от 2017 года данная методика имеет весьма низкий III класс и уровень доказательности B [5]. Тем не менее, применение методики ОСКА у пациентов ИМnST, обусловленном именно массивным тромбозом ИСКА, является патогенетически обоснованной и весьма эффективной. Ранее нами было продемонстрировано, что ОСКА не только имеет определенное преимущество по сравнению с НСКА по частоте снижения риска развития феномена «slow/no-reflow», но и является весьма безопасной процедурой с точки зрения госпитальных исходов [15,16].

Проведенный нами мета-анализ [17] показывает меньшую вероятность возникновения феномена «slow/no-reflow» по результатам как нерандомизированных исследований (ОШ=0,13), так и рандомизированных (ОШ=0,51). Методика ОСКА продемонстрировала преимущество по MACE (ОШ=1,29), что становится более значимо при анализе исследований с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG $\geq$ 3) (ОШ=1,83). Наиболее значимый клинический эффект снижения MACE отмечен в 5 исследованиях с высокой изначальной тромботической нагрузкой (TTG $\geq$ 3) и средним периодом до повторного вмешательства от 4 до 7 дней (ОШ=3,15).

Однако отсутствие стентирования ведет и к гипотетическому увеличению риска повторной окклюзии, потребности в экстренной реваскуляризации или возможном увеличении геморрагических осложнений в связи с более агрессивной антитромботической терапией. В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что в случае стабильного коронарного кровотока по ИСКА уровня не менее 3 по TIMI, достигнутого с помощью применения МИМС, при проведении контрольной ангиографии через 5-6 суток у всех больных происходит резорбция тромботических масс, не было увеличения частоты кровотечений. Самое важное, что у половины пациентов мы выявили полное отсутствие субстрата для имплантации стента или ангиографически не значимые стенотические поражения (менее 50% по QCA). Таким образом, мы продемонстрировали что стратегия ОСКА может привести к условиям, когда имплантация стента становится не обязательной. При этом в группе пациентов с ОСКА, где имплантация стента не выполнялась, первичные ангиографические точки по шкале TIMI и MBG были значительно лучше, чем в контрольной группе НСКА. ОШ получить лучшие показатели в группе ОСКА по сравнению с НСКА составили 3,8; (1,2–11,8) и большую частоту резольции подъема сегмента ST на 70 и более процентов – 3,7; (1,3–10,5). Важно, что результаты нашего 5-летнего наблюдения показывают относительную безопасность этой стратегии, как по частоте необходимости повторных реваскуляризаций в ИСКА, так и по частоте повторных ИМ, по частоте фатальных осложнений.

Похожие данные о том, что часть пациентов при стратегии отсроченного стентирования при массивном коронарном тромбозе не нуждается в стентировании, получены и во многих других исследованиях. Частота таких случаев колеблется от 11–14% [10,18] до 36,8–42% [19,20]. Важно, что во всех этих исследованиях подтверждается безопасность отказа от стентирования в случае высокой тромботической нагрузки и достижение кровотока TIMI 3 при первом вмешательстве. Эти пациенты не имеют значимых неблагоприятных событий в краткосрочном и среднесрочном периоде и по риску не отличаются от тех, кому имплантировали стенты при повторной коронарографии.

Еще один аспект требует обсуждения в данной работе: нами не выявлено существенных различий в основных демографических и клинических группах пациентов, которым применяли ОСКА и НСКА. Однако характеризуя группу пациентов с первичным ИМnST, следует отметить, что этих пациентов представляют в основном мужчины трудоспособного возраста с большим числом факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений: в  $\frac{3}{4}$  случаев пациенты имели в анамнезе АГ, каждый 5-6 человек имеет сахарный диабет, из них от 50 до 60% – курящие люди и  $\frac{2}{3}$  имеют нарушения липидного обмена. Эти факторы, с одной стороны, усиливают и ускоряют развитие атеросклероза, с другой стороны, являются и факторами риска повышенного тромбообразования. Это свиде-

тельствует, с одной стороны, о недостаточных мероприятиях по первичной профилактике и/или их неэффективности, а с другой стороны, несомненно требует интенсификации усилий для предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса и уменьшения процессов тромбообразования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ИМпСТ, обусловленном массивным коронарным тромбозом (ТТГ 3-5), стратегия ОСКА без имплантации стента в ИСКА при восстановленном стабильном коронарном кровотоке ТИМІ 3 и ангиографически не значимом стенотическом поражении демонстрирует лучшее состояние коронарного кровотока после процедуры (ТИМІ-3, МВГ 2-3) и позволяет в 50% случаях избежать имплантации стента в инфаркт-связанную артерию по сравнению с методикой немедленного стентирования. Оба метода имеют сопоставимые госпитальные и пятилетние клинические риски.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. [Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
2. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21): 2053-2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1606915>
3. Alkhalil M, Kuzemczak M, Zhao R, et al. Prognostic Role of Residual Thrombus Burden Following Thrombectomy: Insights From the TOTAL Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(5):e011336. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011336>
4. Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.059>
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
6. Kumar R, Qayyum D, Ahmed I, et al. Predilation Ballooning in High Thrombus Laden STEMIs: An Independent Predictor of Slow Flow/No-Reflow in Patients Undergoing Emergent Percutaneous Coronary Revascularization. *J Interv Cardiol*. 2023;2023:4012361. <https://doi.org/10.1155/2023/4012361>
7. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:253-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.035>
8. Shiomi H, Kozuma K, Morimoto T, et al. 7-Year Outcomes of a Randomized Trial Comparing the First-Generation Sirolimus-Eluting Stent Versus the New-Generation Everolimus-Eluting Stent: The RESET Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):637-647. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.01.234>
9. Sun B, Liu J, Yin H, et al. Delayed vs. immediate stenting in STEMI with a high thrombus burden: A systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2019;44(8):726-734. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4699-x>
10. Souteyrand G, Amabile N, Combaret N, et al. Invasive management without stents in selected acute coronary syndrome patients with a large thrombus burden: a prospective study of optical coherence tomography guided treatment decisions. *EuroIntervention*. 2015;11:895-904. [https://doi.org/10.4244/EIJY14M07\\_18](https://doi.org/10.4244/EIJY14M07_18)
11. Magdy AM, Demitry SR, Hasan-Ali H, et al. Stenting deferral in primary percutaneous coronary intervention: exploring benefits and suitable interval in heavy thrombus burden. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):78. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00203-3>
12. Yamamoto MH, Kondo S, Mizukami T, et al. TACTICS investigators. Rationale and design of the TACTICS registry: Optical coherence tomography guided primary percutaneous coronary intervention for patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2022;80(6):505-510. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2022.07.002>
13. Choo EH, Kim PJ, Chang K, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis*. 2014;25(5):392-8. <https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000108>
14. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2383-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.054.10>
15. Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):40-45. [Azarov AV, Semitko SP, Glezer MG, et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):40-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-40-45>
16. Азаров А.В., Семитко С.П., Журавлев А.С. и др. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена «slow/no-reflow». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2761. [Azarov AV, Semitko SP, Zhuravlev AS, et al. Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of «slow/no-reflow» phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2761. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2761>
17. Азаров А.В., Глезер М.Г., Журавлев А.С. и др. Роль отсроченного стентирования в терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: систематический обзор и метаанализ. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(2):77-93. [Azarov AV, Glezer MG, Zhuravlev AS, et al. The role of deferred stenting in the treatment of ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):77-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-018>
18. Kelbæk H, Höfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open label randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2199-2206. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30072-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30072-1)
19. Bonnet M, Marliere S, Mathieu V, et al. Safety of conservative management for non-stenotic culprit lesions in STEMI patients treated with a two-step reperfusion strategy: a SUPER-MIMI sub-study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(2):220-228. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-631>
20. Luo D, Yang X, Hu X, et al. Non-stenting strategy is not inferior to stent implantation in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction and high thrombus burden and intermediate stenotic culprit lesion. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10849-10860. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2612>



\*Аллахвердиев Э.С.<sup>1</sup>, Резухина Е.А.<sup>1</sup>, Слатинская О.В.<sup>2</sup>,  
Родненков О.В.<sup>1</sup>, Максимов Г.В.<sup>2,3</sup>, Мартынюк Т.В.<sup>1,4</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ КИСЛОРОД-ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКСИПАГА

<sup>1</sup>ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»  
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 24, г. Москва 119991, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС», Ленинский проект, д. 4, стр. 1, г. Москва 119049, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

\***Ответственный автор:** Аллахвердиев Эльвин Сулейман оглы, врач-кардиолог, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184

**Резухина Елизавета Алексеевна**, врач-кардиолог, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6227-2576

**Слатинская Ольга Вадимовна**, младший научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9908-2637

**Родненков Олег Владимирович**, врач-кардиолог, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9898-1665

**Максимов Георгий Владимирович**, д.б.н., профессор кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7377-0773

**Мартынюк Тамара Витальевна**, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9022-8097

### РЕЗЮМЕ

В сложном патогенезе идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), включающем изменения биохимических и биофизических процессов в различных типах клеток, как причины нарушения структуры и функции легочных сосудов, воспаления и тромбоза в них, важную роль играет и гипоксия, которая может быть обусловлена конформационными изменениями в молекулах гемоглобина с изменением их структуры и нарушением кислород-транспортной функции.

**Цель:** исследовать изменения конформации и способности гемоглобина (Гб) связывать кислород в эритроцитах крови из кубитальной вены у пациентов с ИЛГ и здоровых людей методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР-спектроскопии, Раман-спектроскопии).

**Материал и методы.** В исследование включено 39 пациентов с впервые установленной ИЛГ с функциональным классом I (ВОЗ) – 2 пациентов, II – 13 пациентов, III – 22 пациентов, IV – 2 пациента. 15 пациентов ранее не получали ЛАГ-специфическую терапию. У 24 больного проводился «отмывочный» период пробной терапии в течение 5-7 дней. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев.

**Результаты.** Установлено, что спектры комбинационного рассеяния Гб эритроцитов цельной крови и суспензии эритроцитов (СЭ) пациентов с ИЛГ имеют существенные отличия от группы контроля. Для группы ИЛГ характерно увеличение вероятности нахождения гема в «кулообразной конформации», что характерно для дезоксигенированной формы Гб, вы-

явлены конформационные изменения порфиринового макроцикла гема и плотности упаковки глобина. Значительную роль в изменении кислород-транспортной функции Гб при ИЛГ выполняет конформационные изменения мембраносвязанного Гб (Гбмс), для которого характерно увеличение вклада симметричных колебаний пиррольных колец в гемопорфирине и увеличение плотности упаковки глобина относительно контроля, что требует дальнейшего исследования. Вероятно, причиной снижения способности кислород-транспортной функции Гбмс является снижение эффективности электростатического взаимодействия с белком полосы 3. На клиническом примере показаны позитивные изменения показателей спектроскопии у пациента ИЛГ с эффективным применением селексипага.

**Заключение.** Впервые показана возможность использования неинвазивного метода КР-спектроскопии для исследования изменений кислород-транспортной функции эритроцитов пациентов с ИЛГ, что может служить дополнительным методом в диагностическом алгоритме данного заболевания.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, Раман-спектроскопия, комбинационное рассеяние, эритроцит, конформация, гемоглобин, гем, селексипаг.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, Раман-спектроскопия, комбинационное рассеяние, эритроцит, конформация, гемоглобин, гем, селексипаг.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация о конфликте интересов.** Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование статьи.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ [ELVIN21128@GMAIL.COM](mailto:ELVIN21128@GMAIL.COM)

**Для цитирования:** Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. Возможности оценки кислород-транспортной функции при идиопатической легочной гипертензии на фоне успешного применения селексипага. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):44-52. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-44-52>

**Рукопись получена:** 15.08.2023 | **Рецензия получена:** 21.08.2023 | **Принята к публикации:** 21.08.2023

© Аллахвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Elvin S. Allakhverdiev<sup>1</sup>, Elizaveta A. Rezukhina<sup>1</sup>, Olga V. Slatinskaya<sup>2</sup>,  
Oleg V. Rodnenkov<sup>1</sup>, Georgy V. Maksimov<sup>2,3</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,4</sup>

## POSSIBILITY OF EVALUATION OF OXYGEN TRANSPORT FUNCTION IN PAH PATIENTS ON EFFECTIVE SELEXIPAG-BASED THERAPY

<sup>1</sup>E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, AC. CHAZOV ST., 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

<sup>2</sup>LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY, LENINSKIE GORY, MOSCOW 119991, RUSSIAN FEDERATION;

<sup>3</sup>NUST MISIS, LENINSKIY PROSPEKT 4, MOSCOW 119049, RUSSIAN FEDERATION;

<sup>4</sup>PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, OSTROVITIANOV STR. 1, MOSCOW 117997, RUSSIAN FEDERATION.

\*Corresponding author: Elvin S. Allakhverdiev, cardiologist, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, Ac. Chazov St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184

Elizaveta A. Rezukhina, cardiologist, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Olga V. Slatinskaya, Junior Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9908-2637

Oleg V. Rodnenkov, cardiologist, Cand. Of Sci. (Med.), Senior Research Associate of department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Georgy V. Maksimov, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7377-0773

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097

### SUMMARY

In the complex pathogenesis of idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), which includes changes in biochemical and biophysical processes in various cell types as the cause of structural and functional impairment, inflammation and thrombosis of the pulmonary vessels, hypoxia also plays an important role due to conformational changes in hemoglobin molecules with changes in their structure and oxygen transport function impairment.

**Aim:** Using the method of Raman (Raman scattering) spectroscopy, to study changes in the conformation and ability of hemoglobin (Hb) to bind oxygen in blood erythrocytes from the cubital vein in IPAH patients and healthy people.

**Materials and methods:** The study included 39 patients with newly diagnosed IPAH with functional class I – 2 patients, II – 13 patients, III – 22 patients, IV – 2 patients. 15 patients were treatment naive. In 24 patients a “washout” period of trial therapy was conducted for 5–7 days. The control group included 10 healthy volunteers.

**Results:** It was established that the Raman spectra of Hb of whole blood erythrocytes and isolated red blood cells (RBC) of IPAH patients have significant differences from the control group. The IPAH group was characterized by an increase in the probability of finding heme in a «dome-shaped form», which

is typical for the deoxygenated form of Hb, changes in the conformation of globin and the porphyrin macrocycle were revealed. A significant role in the change in the oxygen-transport function of Hb in IPAH was played by a change in the conformation of membrane-bound hemoglobin, which was characterized by an increase in the contribution of symmetrical vibrations of pyrrole rings in hemoporphyrin relative to the control, which required further study. Probably, the reason for the decrease in the ability of the oxygen transport function of membrane-bound hemoglobin was the decrease in the efficiency of electrostatic interaction with the protein of band 3. In clinical case positive changes in spectroscopy parameters were shown in IPAH patient with the effective use of selexipag.

**Conclusions:** For the first time, the possibility of using a non-invasive method of Raman spectroscopy to study changes in the oxygen transport function of erythrocytes in IPAH patients has been proven, which can serve as an additional method in the diagnostic algorithm of this disease.

**Key words:** idiopathic pulmonary arterial hypertension, Raman spectroscopy, erythrocyte, conformation, hemoglobin, heme, selexipag.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** The author of the article is Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**Funding for the article.** The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

**Information about ethics.** This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Informed consent for the study was obtained from each patient.

✉ [ELVIN21128@GMAIL.COM](mailto:ELVIN21128@GMAIL.COM)

**For citation:** Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk. Possibility of evaluation of oxygen transport function in PAH patients on effective selexipag-based therapy. Eurasian heart journal. 2023;(3):44-52 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-44-52>

Received: 15.08.2023 | Revision Received: 21.08.2023 | Accepted: 21.08.2023

© Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – это редкая форма легочной гипертензии с неустановленной этиологией и неблагоприятным прогнозом при отсутствии адекватного лечения. Доказано, что патогенез ИЛГ является многофакторным: включает процессы ремоделирования легочных сосудов, как причины повышения легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, связанные с нарушениями биохимических и биофизических процессов в различных типах клеток сосудов легких. Известно, что важную роль в патогенезе заболевания играет и гипоксия, формирующаяся в результате морфологических и транспортных изменений в сосудистой системе. Гипоксия может быть обусловлена конформационными изменениями в молекулах гемоглобина, приводящими к изменению их структуры и нарушению кислород-транспортной функции.

Диагностика ИЛГ основана на проведении комплексного клинического обследования, включающего сбор данных анамнеза, физикального осмотра, инструментального обследования с обязательным подтверждением гемодинамических параметров прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) и оценки вазореактивности [1-5]. Поскольку у пациентов с ИЛГ обычно отмечается умеренная гипоксемия из-за нарушений вентиляционно-перфузионного соотношения, анализ состава газов артериальной крови является обязательным тестом.

Целью современной терапии пациентов с ИЛГ согласно современным рекомендациям является надежное достижение низкого риска летальности [1]. Селексипаг, как первый препарат из класса агонистов простаглицлиновых рецепторов, доказал преимущества при назначении в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии в рамках клинического исследования GRIPHON. Назначение селексипага приводило к увеличению периода до прогрессирования заболевания, причём эффективность лечения не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии или в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами [1,2].

Таким образом, ИЛГ является мультифакторным заболеванием, которое требует комплексной диагностики и своевременного начала специфической терапии. Очевидно, что изменения кислород-транспортной функции и гипоксия при ИЛГ обусловлены изменениями способности гемоглобина в эритроцитах крови переносить кислород, что можно оценивать с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния (КР-спектроскопия) – неинвазивным методом, не требующим дополнительной пробоподготовки, который характеризует вклад отдельных связей гемопорфирина в конформационную структуру молекулы гемоглобина (Гб). Ранее было показано, что с помощью метода КР-спектроскопии можно охарактеризовать изменения конформации Гб в норме и при патологии [6], ввиду этого мы предлагаем использовать данный метод в качестве дополнительного метода в диагностическом алгоритме ИЛГ.

Целью работы является выявление конформационных изменений Гб у пациентов с ИЛГ и разработка методологии диагностики заболевания с помощью КР-спектроскопии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Забор крови контрольной группы

При формировании группы здоровых людей (контроль) использовали кровь из кубитальной (локтевой) вены добровольцев (возраст 25 – 40 лет, 10 человек) (концентрация гемоглобина в норме 13,5 мг/мл) из ГНЦ «Институт медико-биологических проблем». Забор крови производили в вакуумные

пробирки (Vacuette) объёмом 10 мл. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл крови). После забора кровь хранили при  $t = + 4^{\circ}\text{C}$ , регистрацию спектров КР проводили в течение 3-х часов.

### Забор крови у больных ИЛГ

В исследование включались пациенты с впервые установленной ИЛГ без терапии или ранее установленным заболеванием с проведением «отмывочного» периода пробной терапии в течение 5–7 дней. Все пациенты были госпитализированы в отделение легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России для проведения комплексного обследования и забора крови. В исследование включено 39 пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛГ: с функциональным классом (ФК (ВОЗ)) I – 2 пациента, II – 13 пациента, III – 22 пациента, IV – 2 пациента. 15 человека находились без ЛАГ специфической терапии. У 24 больных допускалось проведение «отмывочного» периода пробной терапии в течение 5–7 дней. В исследование также вошли 10 здоровых добровольцев (контроль). Отбор крови производили из кубитальной вены (КВ) (концентрация Гб в норме 13,5 мг/мл) в вакуумные пробирки, содержащие гепарин (10 ед/мл крови) (Vacuette). В пробах венозной крови с помощью анализатора газов крови и электролитов GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США) контролировали: pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{sO}_2$ ,  $\text{TCO}_2$ ,  $\text{BE}_{\text{ecf}}$ .

### Выделение суспензии эритроцитов из цельной крови

Очистку суспензии эритроцитов (СЭ) от компонентов плазмы и белых форменных элементов крови проводили центрифугированием. Для этого к цельной крови добавляли физиологический буфер составом 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ  $\text{CaCl}_2$ , 4 мМ  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 мМ  $\text{MgSO}_4$ , 5 мМ глюкозы (Sigma), pH 7,4 в соотношении 1:3, тщательно перемешивали и центрифугировали (Laborfuge 400R, Thermo Scientific, США) при 1500 g в течение 5 минут,  $t = + 4^{\circ}\text{C}$ . Осаждение эритроцитов повторяли дважды при тех же условиях центрифугирования. Суспензию выделенных эритроцитов, используемых в экспериментах, хранили на льду не более 3-х часов.

### Вытеснение кислорода из СЭ

Для моделирования конформационного состояния Гб при насыщении СЭ кислородом с  $\text{sO}_2 = 10\text{--}70$  мм рт. ст. использовали методику вытеснения кислорода из среды с СЭ смесью азота с  $\text{CO}_2$ .

### Исследование конформации гемопорфирина и глобина гемоглобина методом КР-спектроскопии

Исследование изменений конформации гема и плотности упаковки аминокислот глобина эритроцитов крови и суспензии эритроцитов проводили с помощью метода спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния (Раман-спектроскопия, КР). Образец помещали в герметичный капилляр с диаметром поперечного сечения 1 мм («АгатМед», Россия). Измерения проводили на конфокальном микроскоп-спектрометре NTEGRA-SPECTRA (NT-MDT, Россия) на базе микроскопа Olympus IX в диапазоне частотного сдвига  $1000\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  с шагом измерения  $1\text{ см}^{-1}$ , охлаждение CCD камеры  $-50^{\circ}\text{C}$ , объектив 5x с апертурой 0,15, решетка 600, мощность лазера на образце менее 3 мВт, длина волны возбуждения 532 нм, время регистрации сигнала – 15-30 секунд, количество накоплений сигнала – 3.

При исследовании изменений конформации гема и глобина проводился анализ соотношения интенсивностей полос КР-спектра, которые характеризуют наличие лиганда, изменение конформации порфиринового макроцикла гема, а также, по соотношениям интенсивностей пар полос 1355, 1375 и 1550, 1580 см<sup>-1</sup>, характеризуют ферри-состояние железа (Fe<sup>3+</sup>), его высоко и низко спиновое состояние, характеризующее положение гема, характерное для дезокси- и оксигемоглобина, соответственно. Для анализа изменения конформации гема и глобина используют соотношения интенсивностей полос спектра КР гема [7-9].

1.  $I_{1375}/I_{1172}$  – соотношение ассиметричных и симметричных колебаний пиррольных колец в гемопорфирине;
2.  $I_{1580}/I_{1375}$  – соотношение валентных колебаний связей винильных групп к симметричным колебаниям пиррольных колец;
3.  $I_{1580}/I_{1550}$  – соотношение колебаний метиновых мостиков между пирролами в гемопорфирине;
4.  $I_{2880}/I_{2930}$  – соотношение колебаний N-метиновых групп аминокислот глобина.

#### Исследование конформации гемопорфирина и глобина гемоглобина методом ГР-спектроскопии (гигантского комбинационного рассеяния, ГР)

Для усиления сигнала КР применяли серебряные наноструктуры [10]. Для регистрации спектров ГР на СЭ разводили в 1000 раз буфером Аллена без добавления глюкозы. После на покровное стекло наносили каплю образца объемом 5 мкл и накрывали сверху подложкой с наноструктурами типа серебряных колец. Регистрацию сигнала проводили на КР-спектрометре NTEGRA-SPECTRA (NT-MTD, Россия) с использованием объектива 5х с числовой апертурой 0,15 при комнатной температуре. Диаметр пятна лазера составлял 400-500 нм. Время регистрации сигнала составило 20 секунд с трехкратным накоплением сигнала. Зарегистрированная мощность лазера на образце менее 3 мВт. Длина волны возбуждения – 532 нм.

Перед измерением предварительно анализировали изменение спектра ГР образца в течение 5 минут.

Для вычисления амплитуды максимумов спектра КР и ГР проводили предварительное вычитание базовой линии методом построения полинома в программе Origin2017 (OriginLab Corporation, США). Выявление статистической значимости наблюдаемых различий между результатами проводили с использованием теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) или с использованием дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, (Kruskal-Wallis one-way analysis of variance). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 39 пациентов с подтвержденной ИЛГ, диагноз был верифицирован на основании комплексного обследования согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ 2020 года Минздрава России [1]. Всем пациентам выполнялась КПОС. Пациенты находились без ЛАГ-специфической терапии или находились на «отмывочном периоде» в течение 5-7 дней. Медиана возраста пациентов составила 43 [37,5; 53,5] года. Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы составила 405 [330; 505] метров. Медиана одышки по Боргу 5 [3; 5] баллов. По данным ЭхоКГ медиана систолического давления в легочной артерии составила 90 [80; 100] мм рт. ст., медиана площади правого предсердия 24 [20; 32] см<sup>2</sup>. По результатам КПОС медиана срДЛА 61 [52; 67] мм рт. ст., медиана ЛСС 1153 [862; 1629] дин\*сек/см<sup>5</sup>, медиана ДЗЛА 7 [5; 11] мм рт. ст., медиана сердечного индекса 1,9 [1,5; 2,6] л/мин\*м<sup>2</sup>, медиана сатурации венозной крови (SvO<sub>2</sub>) 62 [55; 65] (табл. 1).

#### Конформационные изменения гема и глобина цитоплазматического Гб у пациентов с ИЛГ

По-видимому, на фоне гипоксии и изменений в сосудистой кровеносной системе пациентов (вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легоч-

Таблица 1. Характеристика пациентов с идиопатической легочной гипертензией  
Table 1. Idiopathic arterial pulmonary hypertension patient's characteristics

Характеристика	Данные (n=39)
Возраст, лет	43 [37,5; 53,5]
ФК (ВОЗ)	2,55 ± 0,6
Д6МХ, м	405 [330; 505]
Одышка по Боргу, балл	5 [3; 5]
<b>ЭхоКГ:</b>	
СДЛА, мм рт. ст.	90 [80; 100]
S ПП, см <sup>2</sup>	24 [20; 32]
<b>КПОС:</b>	
срДЛА, мм рт. ст.	61 [52; 67]
ЛСС, дин*сек/см <sup>5</sup>	1153 [862; 1629]
ДЗЛА, мм рт.ст.	7 [5; 11]
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	1,9 [1,5; 2,6]
SvO <sub>2</sub> , %	62 [55; 65]

Примечание/Note: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25% и 75% перцентилей (continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients). ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (PCWP – pulmonary capillary wedge pressure); Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD – six-minute walking distance); КПОС – катетеризация правых отделов сердца (RHC – right heart catheterization); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary arterial pressure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mean RAP – mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (FC (WHO) – functional class (World Health Organization)); ЭхоКГ – эхокардиография (ECHO – echocardiography); S ПП – площадь правого предсердия (RAA – right atrial area); SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови (SvO<sub>2</sub> – mixed venous oxygen saturation)

ных сосудов, тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток, ограничение легочного кровообращения, ремоделирование сосудов) возможны изменения в способности гема связывать и сбрасывать кислород, приводящие к нарушению кислород-транспортной функции эритроцитов.

В ходе проведенного исследования были зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния (КР-спектры) с характерными полосами валентных колебаний гема (1000-1700  $\text{см}^{-1}$ ) и глобина (2800-3000  $\text{см}^{-1}$ ). Установлено, что для КР-спектров цельной крови пациентов с ИЛГ (рис. 1) характерны существенные различия между группой контроля и пациентов с ИЛГ: более высокие значения интенсивностей полос при 1355, 1550, 1600  $\text{см}^{-1}$  характеризуют изменения конформации порфиринового макроцикла и меньший вклад в общую интенсивность спектра валентных колебаний аминокислот глобина

(2800-3000  $\text{см}^{-1}$ ). Для СЭ характерна большая интенсивность полос при 1355, 1550  $\text{см}^{-1}$  и меньший вклад в общую интенсивность спектра валентных колебаний аминокислот глобина. Таким образом, для внутриклеточного Гб эритроцитов группы ИЛГ характерна большая вероятность нахождения в дезоксиформе, а изменения конформации обусловлены изменениями порфиринового макроцикла гемопорфирина.

Исследование конформации Гб в цельной крови и СЭ кубитальной вены (КВ) контрольной группы и пациентов с ИЛГ свидетельствует о том, что помимо изменений конформации пиррольных колец (величина соотношения амплитуд данных полос спектра КР,  $I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$ ), пропорциональных доле молекул Гб в форме ДГб, выявлены отличия в соотношениях, характеризующих колебания боковых  $-\text{CH}_3$  радикалов ( $I_{1375}/I_{1172}$ ) (рис. 2). Установлено, что в цельной крови пациентов с ИЛГ

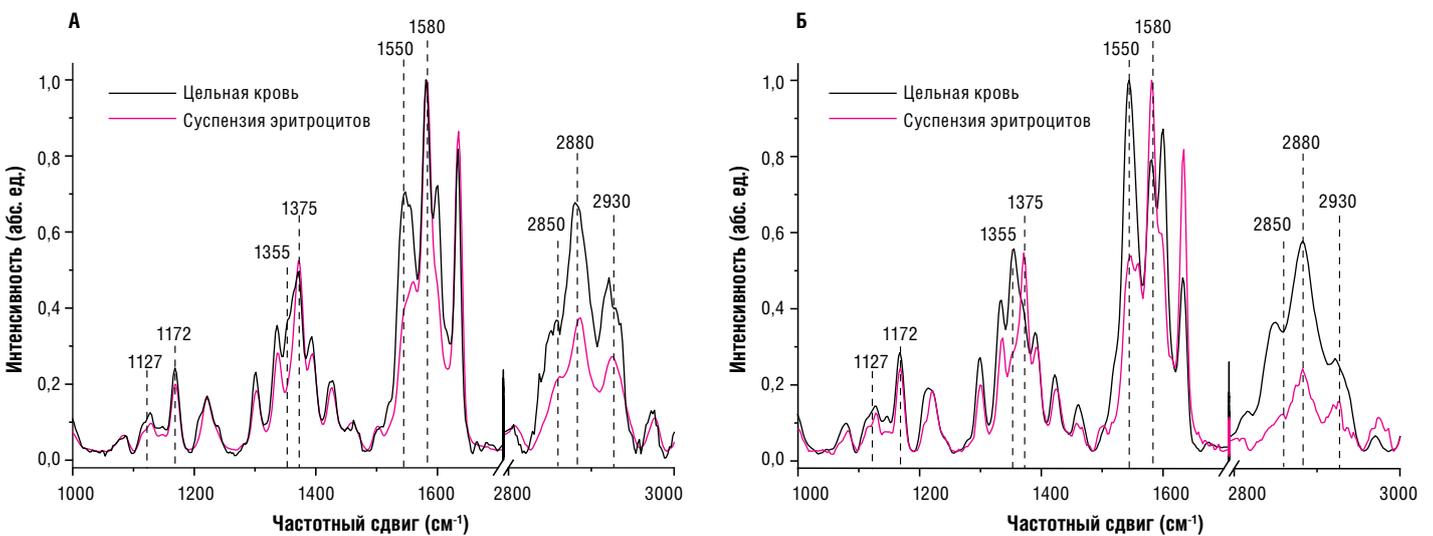


Рисунок 1. Характерный КР-спектр здорового донора (контроль) (А) и пациента с ИЛГ (Б) пациента (опыт) для цельной крови (черная кривая) и суспензии эритроцитов (красная кривая). Пояснения в тексте

Figure 1. Characteristic Raman spectrum of a healthy donor (control) (A) and IPAH patient (B) (experiment) for whole blood (black curve) and isolated red blood cells (red curve). Explanations are in the text

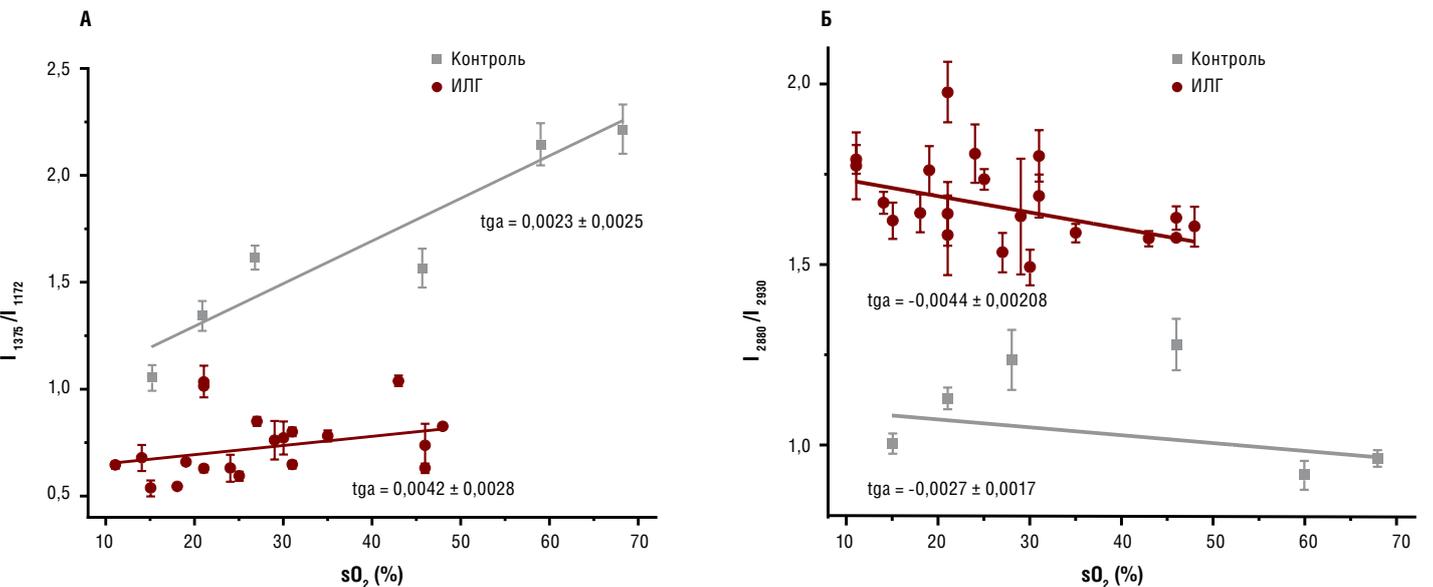


Рисунок 2. Зависимость изменений конформации групповых колебаний пиррольных полуколец гема (А) и плотности упаковки глобина (Б) от насыщенности пробы кислородом ( $\text{sO}_2$ ) в образцах цельной крови для ИЛГ и СЭ для контроля. Аппроксимация выполнена линейными функциями

Figure 2. Dependence of changes in group vibration conformation of heme pyrrole semirings (A) and globin packing density (B) on sample oxygen saturation ( $\text{sO}_2$ ) in whole blood samples for IPAH and SE for control. Approximation is done by linear functions

отсутствуют отличия от группы контроля в конформации пиррольных колец ( $I_{1580}/I_{1375}$ ), которые наблюдаются в СЭ. Вероятно, этот факт свидетельствует об изменении конформации гема от плоской к «куполообразной» при ИЛГ. Для образцов цельной крови и СЭ характерны отличия между валентными колебаниями винильных колец гема ( $I_{1580}/I_{1550}$ ) и конформациями гема при связывании атома железа с  $\text{NO}_x$ .

Анализ КР-спектра цельной крови пациентов с подтвержденным ИЛГ показал, что глобин пациентов с ИЛГ имеет отличную конформацию, более плотную упаковку ( $I_{2880}/I_{2930}$ ) в пробе цельной крови и менее плотную в пробе СЭ (рис. 3).

### Изменение гем-глобиновых взаимодействий у пациентов с ИЛГ

В работе, проведенной ранее авторами [12], осуществляли вытеснение  $\text{O}_2$  из проб с СЭ. Ниже, на рисунке 3, представлено сравнение изменения величин соотношений гема и глобина от насыщенности пробы  $\text{O}_2$  для СЭ контрольной группы и эритроцитов цельной крови пациентов с подтвержденным ИЛГ. Согласно работе [13], значения величины  $s\text{O}_2$  в пробах цельной крови ИЛГ соответствуют линейному участку S-образной кривой насыще-

ния Бора, что позволяет использовать в качестве аппроксимирующей кривой линейную функцию. Наблюдаемые нами изменения конформации гема и глобина внутриклеточного гемоглобина имеют существенные различия между группами контроля и ИЛГ.

Установлено, что помимо статистически значимой разницы между величинами соотношения, тангенс угла наклона аппроксимирующей кривой контрольной группы имеет значения, отличные в два раза от группы пациентов с подтвержденным ИЛГ, что может характеризовать Гб контрольной группы как «более чувствительный» к изменению  $s\text{O}_2$  в пробе. Вероятно, помимо снижения насыщения крови кислородом, для заболевания характерны изменения гемоглобина на молекулярном уровне, что может являться объектом дальнейшего исследования.

Сопоставление изменений конформации гема (отношение валентных колебаний связей винильных групп к симметричным колебаниям пиррольных колец,  $I_{1580}/I_{1375}$ ) в зависимости от изменения плотности упаковки глобина ( $I_{2880}/I_{2930}$ ) показало, что для контрольной группы и пациентов с подтвержденным ИЛГ изменения упаковки глобина и конформации гема имеет разнонаправленную корреляцию (рис. 4). Так, при аппроксима-

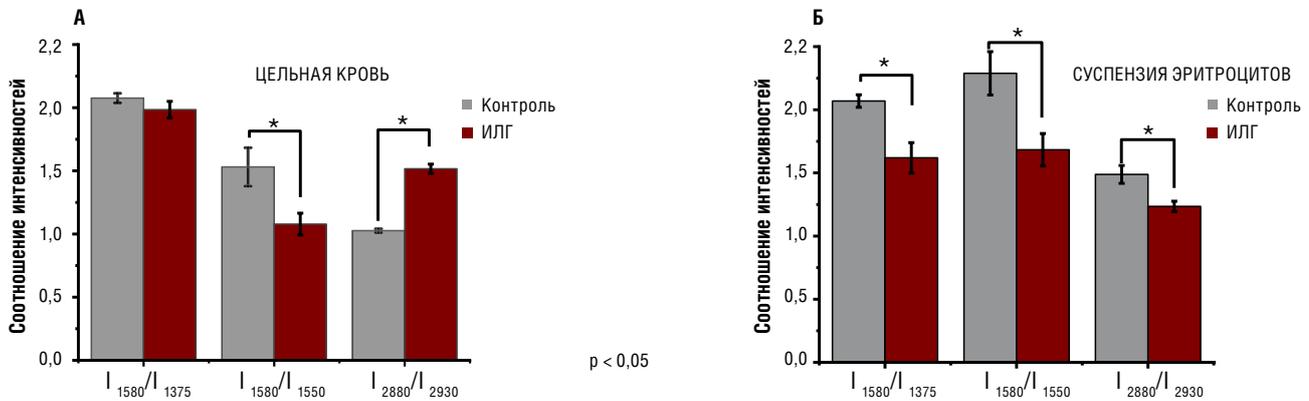


Рисунок 3. Соотношение интенсивностей полос КР-спектра здоровых доноров (контроль, серые столбцы) и доноров с подтвержденным ИЛГ (красные столбцы) для: А – Гб в эритроцитах цельной крови, Б – Гб в суспензии эритроцитов (\* обозначено статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ ( $p < 0,05$ ))

Figure 3. The ratio of the intensities of the Raman spectrum bands of healthy donors (control, gray columns) and donors with confirmed IPAH (red columns) for: A – Hb in whole blood erythrocytes, B – Hb in isolated red blood cells (\* indicates statistically significant differences between samples control and IPAH ( $p < 0,05$ ))

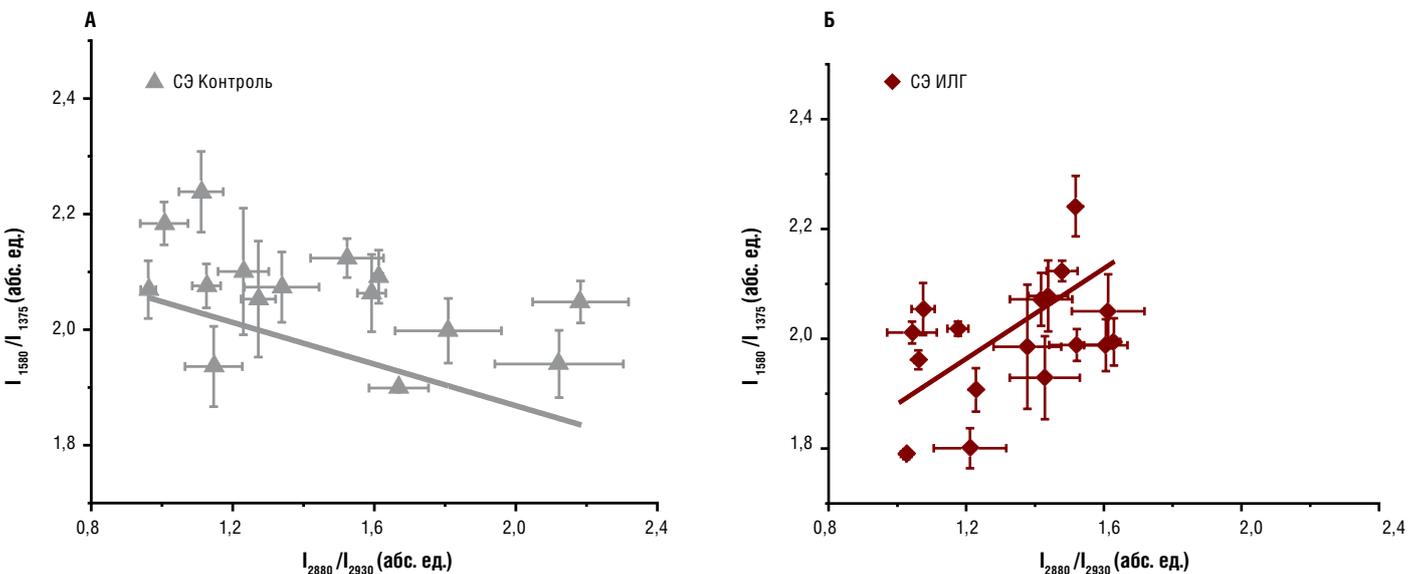


Рисунок 4. Зависимость изменений конформации гема относительно плотности упаковки глобина. А – здоровые доноры, Б – пациенты с подтвержденным ИЛГ. Аппроксимация выполнена линейными функциями

Figure 4. Dependence of heme conformation changes on globin packing density. A – healthy donors, B – patients with confirmed IPAH. Approximation is done by linear functions

ции зависимости изменений конформации гема от плотности упаковки глобина, тангенс угла наклона аппроксимирующей кривой составил  $-0,17 \pm 0,26$ , а для ИЛГ  $0,41 \pm 0,14$ . Таким образом, в контрольной группе увеличение плотности упаковки глобина коррелирует со снижением вероятности нахождения гема в «куполообразной» конформации, а для группы с ИЛГ, наоборот, увеличение плотности упаковки коррелирует с увеличением вероятности нахождения гема в «куполообразной» конформации.

Вероятно, изменения конформации как гема, так и глобина могут быть вызваны изменениями вязкости мембраны и снижением поверхностного заряда цитоплазматической мембраны в условиях гипоксии [15].

### Конформационные изменения гема и глобина мембраносвязанного Гб у пациентов с ИЛГ

Вышеописанные результаты в работе характеризуют изменения цитоплазматического Гб, составляющего 99% от внутриклеточного Гб. Для оценки конформационных изменений мембраносвязанного Гб у пациентов с подтвержденной ИЛГ использовали метод ГКР. Установлено (рис. 5), что конформация гема и глобина Гб мембраносвязанного у пациентов с ИЛГ отлична от контрольной группы: глобин Гб ИЛГ имеет менее плотную упаковку ( $I_{2880}/I_{2930}$ ), а также характерно большее количество молекул Гб с гемом в «куполообразной» конформации ( $I_{1580}/I_{1550}$ ). Вероятно, относительное число комплексов гемоглобина с кислородом в пробах достоверно не различимо ( $I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$ ). Отметим, что для мембраносвязанного Гб пациентов с подтвержденным ИЛГ характерно увеличение вклада колебаний симметричных колебаний пиррольных колец в гемопорфиринах ( $I_{1375}/I_{1172}$ ), чего не наблюдалось в спектрах цитоплазматического Гб.

Вероятно, менее плотная упаковка глобина мембраносвязанного Гб может являться причиной снижения относительной способности гема связываться с лигандами (в том числе  $O_2$ , снижение величины соотношения  $I_{1580}/I_{1375}$  для ИЛГ) ввиду снижения эффективности электростатического взаимодействия дГб с белком полосы 3. Важно отметить, что в контроле

вероятность нахождения гема в «куполообразной» форме коррелирует с увеличением плотности упаковки глобина, а в ИЛГ, наоборот, коррелирует со снижением плотности упаковки глобина как для цитоплазматического Гб (рис. 5), так и мембраносвязанного Гб (рис. 6), что указывает на молекулярные изменения в конформации Гб при ИЛГ и требует дальнейшего исследования.

### Клинический пример оценки кислород-транспортной функции на фоне инициации терапии селексипагом у пациента с идиопатической легочной гипертензией

В 2019 г. в нашей стране был зарегистрирован единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов с пероральным путём введения селексипаг, рекомендованный для длительного лечения ЛАГ у взрослых пациентов в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии для реализации цели лечения – достижения низкого риска летальности [1]. На клиническом примере рассмотрим возможность использования кислород-транспортной функции в комплексной оценке эффективности лечения с помощью схемы ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг.

Пациент Л. наблюдается в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» (НМИЦК) Минздрава России с 2016 г. Впервые появление одышки при привычной физической нагрузке без провоцирующих факторов большой отметил в 2014 г. в возрасте 37 лет. При госпитализации в городскую больницу г. Москвы в результате комплексного обследования установлен диагноз ИЛГ, при проведении теста на вазореактивность проба с ингаляционным оксидом азота отрицательная, рекомендована ЛАГ-специфическая терапия силденафилом в дозе 60 мг/сут.

При госпитализации в НМИЦК в феврале 2016 г. диагноз ИЛГ подтвержден, по данным обследования отмечалось наличие факторов промежуточного риска ( $S$  ПП 23 см<sup>2</sup>, СИ 2,3 л/мин\*м<sup>2</sup>). Учитывая недостаточную эффективность терапии силденафилом 60 мг/сут., препарат был заменен на риоцигуат в дозе 7,5 мг/сут.

В течение длительного времени состояние пациента оставалось стабильным, однако к марту 2020 г. пациент отметил постепенное прогрессирование одышки, в связи с чем госпитализирован в НМИЦК. По результатам выполненного обследования отмечалась значимая отрицательная динамика в виде появления факторов высокого риска неблагоприятного прогноза, в связи с чем выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии: к приему риоцигуата 7,5 мг/сут. добавлен бозентан 250 мг/сут. На фоне данной терапии достичь клинического улучшения не удалось, пациент отмечал сохранение выраженности одышки при физической нагрузке. В июле 2021 г. при повторной госпитализации в НМИЦК к проводимой терапии добавлен селексипаг в начальной дозе 200 мкг x 2 р/сут. с рекомендацией дальнейшей титрации до 1600 мкг x 2 р/сут. На фоне комбинированной тройной ЛАГ-специфической терапии риоцигуатом 7,5 мг/сут., бозентаном 250 мг/сут. и селексипагом 2000 мкг/сут. (дальнейшая титрация дозы была невозможна в связи с выраженными диспепсическими явлениями и приливами) пациент отметил значительное улучшение самочувствия, снижение выраженности одышки.

В феврале 2022 г. при повторной госпитализации в НМИЦК по результатам выполненного комплексного обследования по сравнению с данными от июля 2021 г. отмечена значимая положительная динамика в виде отсутствия факторов высокого риска неблагоприятного прогноза.

Данные госпитализаций и оценки риска у пациента Л. за 2016-2022 гг. суммированы в таблице 2.

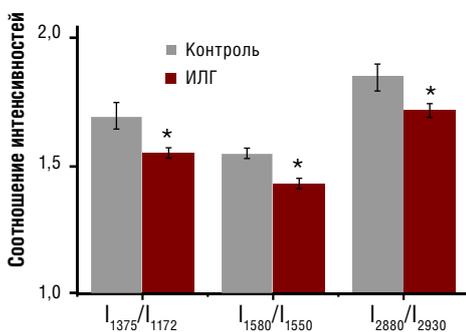


Рисунок 5. Соотношение интенсивностей полос ГКР-спектра Гбмс СЗ здоровых доноров (контроль, серые столбцы) и доноров с подтвержденным ИЛГ (красные столбцы) при насыщении проб кислородом (\* обозначено статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ ( $p < 0,05$ ))

Figure 5. The ratio of the intensities of the bands of the SERS spectrum of Hbms SE of healthy donors (control, gray columns) and donors with confirmed IPAH (red columns) when samples were saturated with oxygen (\* indicates statistically significant differences between control samples and IPAH ( $p < 0,05$ ))

Для оценки состояния кислород-транспортной функции с помощью КР-спектроскопии в 2021 и 2022 гг. пациенту проводился забор крови из кубитальной вены. У пациента Л. достоверно снижена способность гема связывать молекулы кислорода за счет увеличения «куполообразной» конформации гема, ввиду чего снижается уровень оксигенации крови (I1580/I1550). Плотность упаковки глобина у таких пациентов выше относительно контроля (I2880/I2930) (рис. 6).

В результате эффективной терапии, включающей селексипаг, наблюдается увеличение способности гема связываться с кислородом, снижение вероятности нахождения гема в «куполообразной» форме и снижение плотности упаковки глобина.

При этом отметим, что в образцах цельной крови после применения терапии с селексипагом изменения значений соотношения КР-спектров происходит в сторону контроля, что указывает на положительную динамику.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании изучена гипотеза о возможности оценки кислород-транспортной функции гемоглобина при ИЛГ, что может позволить в будущем использовать полученные результаты как дополнительный неинвазивный метод оценки тяжести состояния у данной категории больных. Предстоит проанализировать особенности изменений в зависимости от тяжести функциональных и гемодинамических нарушений.

Таблица 2. Факторы риска прогрессирования ЛАГ/ летальности и специфическая терапия у пациента Л.\*

Table 2. Risk assessment and specific treatment in patient L.\*

Параметр	Февраль 2016 г.	Март 2020 г.	Июль 2021 г.	Февраль 2022 г.
Клинические признаки ПЖ СН	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Медленное	Медленное	Медленное	Нет
Синкопе	Нет	Нет	Нет	Нет
ФК (ВОЗ)	II	II	II	II
Д6МХ, м	466	495	535	560
Уровень NT-проBNP в плазме, нг/л	-	-	1396	671,4
S ПП, см <sup>2</sup>	23	36	38	25
Перикардальный выпот	Отсутствует	Следовое количество	Отсутствует	Отсутствует
срДПП, мм рт. ст.	6	16	10	0
СИ, л/мин*м <sup>2</sup>	2,3	1,6	1,4	2,9
SvO <sub>2</sub> , %	68	53	51	68
ЛАГ-специфическая терапия	Силденафил 60 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут Бозентан 250 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут Бозентан 250 мг/сут Селексипаг 2000 мкг/сут

Примечание/Note: \* Зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым цветом – факторы промежуточного риска, красным цветом - факторы высокого риска (green is for low risk factors, yellow is for intermediate risk factors, red is for high risk factors).

Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD – six-minute walking distance); ПЖ СН – правожелудочковая сердечная недостаточность (RV HF – right ventricle heart failure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mean RAP – mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (FC (WHO) – functional class (World Health Organization)); NT-проBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (right atrial area); SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови (SvO<sub>2</sub> – mixed venous oxygen saturation)

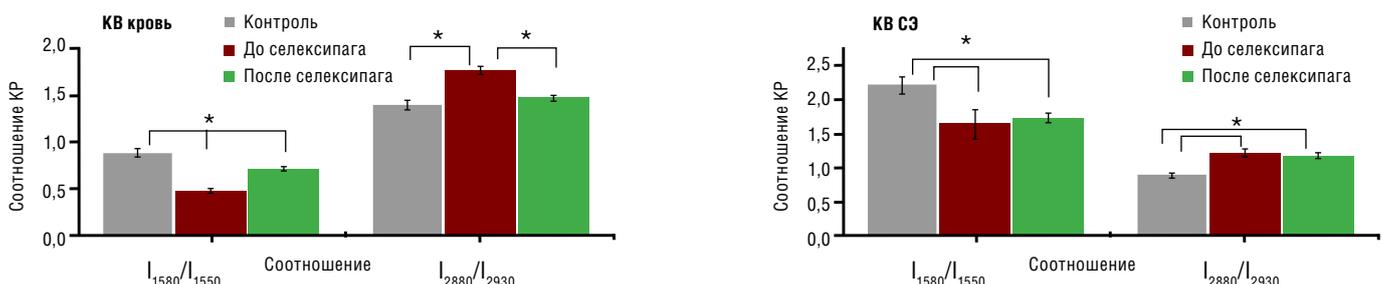


Рисунок 6. Изменения кислород-транспортной функции до и после применения ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг

Figure 6. Changes in the oxygen transport function before and after PAH-specific therapy including selexipag

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ИЛГ, что может осложнять течение заболевания. В свою очередь, гипоксические процессы могут приводить к сложным конформационным изменениям в молекуле гемоглобина, следствием чего является нарушение кислород-транспортной функции эритроцитов. В ходе данного исследования впервые были изучены изменения конформации гемопорфирина гемоглобина в крови, характеризующие способность гемоглобина связывать кислород у пациентов с ИЛГ в сравнении со здоровыми добровольцами.

У пациентов с ИЛГ выявлено увеличение доли гема в «куполообразной» конформации, изменения валентных колебаний винильных групп ( $I_{1580}/I_{1550}$ ) и увеличение плотности упаковки глобина в цитоплазматическом Гб и Гб<sub>mc</sub>. При этом отмечено, что для группы с подтвержденным ИЛГ увеличение плотности упаковки глобина Гб коррелирует с увеличением вероятности нахождения гема в «куполообразной» конформации. При снижении sO<sub>2</sub> крови, основные изменения конформации гемопорфиринового макроцикла происходят за счет валентных колебаний винильных групп и в меньшей степени (относительно контроля) в колебаниях пиррольных колец [14].

Можно предположить, что более плотная упаковка глобина цитоплазматического Гб у пациентов с подтвержденной ИЛГ может свидетельствовать о перераспределении цитоплазматического Гб к внутренней поверхности мембраны при его участии в компенсации заряда цитоплазматической мембраны при изменении поверхностного заряда мембраны эритроцита, а также, в свою очередь, снижение плотности упаковки мембраносвязанного Гб может нарушать процесс функционирования эритроцита ввиду снижения эффективности десорбции O<sub>2</sub> через белок полосы 3 [15].

На клиническом примере впервые показано, что у пациента с ИЛГ на фоне комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селекспаг, удалось достичь клинического улучшения по всему спектру параметров оценки риска, в том числе отмечены позитивные изменения параметров кислород-транспортной функции.

Таким образом, оценка кислород-транспортной функции методом КР-спектроскопии у пациентов с ИЛГ является высокочувствительным методом, который отражает функцию гемоглобина. Дальнейшее развитие направления диагностики конформационных изменений Гб у пациентов с ИЛГ позволит использовать метод КР-спектроскопии для определения эффективности проводимой ЛАГ-специфической терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Eurasian Heart Journal* 2020;1:78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простаглицлиновых рецепторов селекспага. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;(1):94-99. [Rezukhina E.A., Rodnenkov O.V., Martynyuk T.V. *Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selexipag treatment initiation*. *Eurasian heart journal*. 2023;(1):94-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>
3. Trip P., Nossent E.J., Man F.S. de et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013;42

- (6):1575-1585. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>
4. Hoepfer M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(25):42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
5. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(13):1192-1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
6. Maksimov G.V., Maksimova N.V., Churin A.A. et al. Study of conformational changes in hemoglobin protoporphyrin in essential hypertension. *Biochemistry (Moscow)*. 2001;66:295-259. <https://doi.org/10.1023/a:1010251813632>
7. Максимов Г.В., Родненков О.В., Лунева О.Г. и соавт. Изучение роли плазматической мембраны эритроцитов в формировании гипоксии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2005;77 (9):70-73. [Maksimov G.V., Rodnenkov O.V., Luneva O.G. et al. *The role of plasmatic erythrocytic membrane in formation of hypoxia in patients with chronic cardiac failure*. *Ter. Arkh.* 2005;77 (9):70-73 (In Russ.)].
8. Brazhe N.A., Abdali S., Brazhe A.R. et al. New Insight into Erythrocyte through In Vivo Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Biophys. J.* 2009;97(12):3206-3214. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.09.029>
9. Torres Filho I.P., Turner J., Pittman R.N. et al. Measurement of hemoglobin oxygen saturation using Raman microspectroscopy and 532-nm excitation. *J. Appl. Physiol.* 2008;104(6):1809-1817. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00025.2008>
10. Semenova A.A., Semenov A.P., Gudilina E.A. et al. Nanostructured silver materials for noninvasive medical diagnostics by surface-enhanced Raman spectroscopy. *Mendelevov Communications*. 2016;26(3):177-186. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.04.001>
11. Slatinskaya O.V., Luneva O.G., Deev L.I. et al. The Hemoglobin Conformation in Erythrocytes at Different Levels of Oxygen Partial Pressure. *Biophysics (Oxf)*. 2021;66(5):797-803. <https://doi.org/10.1134/S0006350921050225>
12. Slatinskaya O.V., Luneva O.G., Deev L.I. et al. Conformational changes that occur in heme and globin upon temperature variations and normobaric hypoxia. *Biophysics (Oxf)*. 2020;65(2):213-221. <https://doi.org/10.1134/S0006350920020220>
13. Wood B.R., Caspers P., Puppels G.J. et al. Resonance Raman spectroscopy of red blood cells using near infrared excitation. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007;387(5):1691-1703. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0881-8>
14. Huang Z., Louderback J.G., Goyal M. et al. Nitric oxide binding to oxygenated hemoglobin under physiological conditions. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-General Subj.* 2001;1568(3):252-260. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(01\)00227-6](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(01)00227-6)
15. Космачевская О.В., Насыбуллина Э.И., Блиндарь В.Н. и соавт. Связывание эритроцитарного гемоглобина с мембраной как способ осуществления сигнально-регуляторной функции (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019;55(2):107-123. [Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Blindar V.N. et al. *Binding of erythrocyte hemoglobin to the membrane as a way to implement the signal-regulatory function (review)*. *Applied biochemistry and microbiology*. 2019;55(2):107-123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0555109919020090>



\*Залесов А.С.<sup>1</sup>, Козьмин Д.Ю.<sup>2</sup>, Будагаев С.А.<sup>1</sup>, Афанасьев А.В.<sup>1</sup>, Шарифулин Р.М.<sup>1</sup>, Железнев С.И.<sup>1</sup>, Богачев-Прокофьев А.В.<sup>1</sup>, Чернявский А.М.<sup>1</sup>

## ПЛАСТИКА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МЕТОДИКЕ «КРАЙ-В-КРАЙ» ПРИ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ В СРАВНЕНИИ С ИЗОЛИРОВАННОЙ МИОЭКТОМИЕЙ: ПИЛОТНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1</sup>ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ул. Речуновская, 15, г. Новосибирск 630055, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ;

<sup>2</sup>ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ул. Покровская Роща, д. 4, г. Астрахань 414004, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

\***Ответственный автор:** Залесов Антон Сергеевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ул. Речуновская, 15, г. Новосибирск 630055, Российская федерация, dr.zalesov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3928-7374

**Козьмин Дмитрий Юрьевич**, зав. кардиохирургическим отделением №3, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0002-6999-9671

**Будагаев Сергей Александрович**, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0002-4649-4548

**Афанасьев Александр Владимирович**, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0001-7373-6308

**Шарифулин Равиль Махарамович**, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0002-8832-2447

**Железнев Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, зав. отд. приобретенных пороков сердца, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0002-6523-2609

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д.м.н., директор института патологии кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0003-4625-4631

**Чернявский Александр Михайлович**, член-корр. РАН, проф., д.м.н., генеральный директор, «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская федерация, ORCID: 0000-0001-9818-8678

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Септальная миоэктомия в настоящее время является «золотым» стандартом хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией при неэффективности медикаментозной терапии. В ряде случаев изолированная септальная миоэктомия не устраняет SAM-индуцированную митральную недостаточность, что требует сочетанных вмешательств на митральном клапане, таких как пластика митрального клапана по методике «край-в-край».

**Цель.** Оценка безопасности и эффективности сочетанной пластики митрального клапана по методике «край-в-край» при септальной миоэктомии в сравнении с изолированной септальной миоэктомией.

**Методы.** Набор в исследование проводился в период с 2019 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. С учетом рандомизации в опытную группу включили 20 пациентов с сочетанной пластикой митрального клапана «край-в-край» при септальной миоэктомии, в контрольную группу – 20 пациентов с изолированной миоэктомией. На госпитальном этапе оценивались непосредственные результаты,

отдаленные результаты анализировались через 12 месяцев.

**Результаты.** Сочетанная пластика митрального клапана «край-в-край» демонстрирует лучшую интраоперационную эффективность по сравнению с изолированной септальной миоэктомией (95,0% против 50,0% при  $p=0,001$ ), но сопровождается повышенными трансмитральными пиковыми ( $6,8\pm 2,1$  против  $4,9\pm 3,2$  мм рт. ст., при  $p=0,03$ ) и средним ( $3,4\pm 1,4$  против  $2,5\pm 1,7$  мм рт. ст., при  $p=0,05$ ) градиентами. Обе методики сопряжены с низким уровнем госпитальной летальности и осложнений в раннем послеоперационном периоде, высокой выживаемостью через 12 месяцев.

**Выводы.** Сочетанная пластика митрального клапана по методике «край-в-край» сопоставимо безопасна с изолированной миоэктомией, однако лучше устраняет SAM-индуцированную митральную недостаточность, но характеризуется повышенными трансмитральными градиентами.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия; септальная миоэктомия; Альфиери; край-в-край.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация о конфликте интересов.** Автор статьи Чернявский А.М. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование статьи.** Работа выполнена без задействования грантов и

финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

**Информация и соблюдение этических норм.** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами клинических центров – участников проекта. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

✉ DR.ZALESOV@GMAIL.COM

**Для цитирования:** Залесов А.С., Козьмин Д.Ю., Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М. Пластика митрального клапана по методике «край-в-край» при септальной миоэктомии в сравнении с изолированной миоэктомией: пилотное рандомизированное исследование. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):54-61. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-54-61>

Рукопись получена: 10.07.2023 | Рецензия получена: 28.07.2023 | Принята к публикации: 28.07.2023

© Залесов А.С., Козьмин Д.Ю., Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М., 2023  
Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Anton S. Zalesov<sup>1</sup>, Dmitry Y. Kozmin<sup>2</sup>, Sergey A. Budagaev<sup>1</sup>, Alexander V. Afanasyev<sup>1</sup>, Ravil M. Sharifulin<sup>1</sup>, Sergey I. Zheleznev<sup>1</sup>, Alexander V. Bogachev-Prokophiev<sup>1</sup>, Alexander M. Chernyavsky<sup>1</sup>

## «EDGE-TO-EDGE» MITRAL VALVE REPAIR FOR SEPTAL MYECTOMY VERSUS ISOLATED MYECTOMY: A PILOT RANDOMIZED TRIAL

<sup>1</sup>MESHALKIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER, RECHKUNOVSKAYA STREET, 15, NOVOSIBIRSK 630055, RUSSIAN FEDERATION;  
<sup>2</sup>FEDERAL CENTER FOR CARDIOVASCULAR SURGERY, POKROVSKAYA ROSHCHA STREET, 4, ASTRAKHAN 414004, RUSSIAN FEDERATION

**\*Corresponding author: Anton S. Zalesov**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center, Rechkunovskaya street, 15, Novosibirsk 630055, Russian Federation, dr.zalesov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3928-7374  
**Dmitriy Y. Kozmin**, Cardiovascular Surgeon, Chief of Cardiosurgical Department #3, Federal Center for Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0002-6999-9671  
**Sergey A. Budagaev**, Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4649-4548  
**Alexander V. Afanasyev**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7373-6308  
**Ravil M. Sharifulin**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-8832-2447  
**Sergey I. Zheleznev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of Department of Acquired Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6523-2609  
**Alexander V. Bogachev-Prokophiev**, Dr. of Sci. (Med.), Chief of department circulatory pathology, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4625-4631  
**Alexander M. Chernyavsky**, corresponding member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., General Director, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9818-8678

### SUMMARY

**Background.** Septal myectomy is currently the «gold» standard of surgical treatment of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. In some cases, isolated septal myectomy does not eliminate SAM-induced mitral insufficiency. Cardiac surgeons sometimes perform combined interventions on the mitral valve, such as «edge-to-edge» mitral valve repair.

**Aim.** Evaluation of the safety and efficacy of combined edge-to-edge mitral valve repair in septal myectomy compared with isolated septal myectomy.

**Methods.** Recruitment to the study was carried out for the period from 2019 to 2022 at the Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia. Twenty patients were performed combined «edge-to-edge» mitral valve repair with septal myectomy, 20 patients with isolated myectomy were included in the control group. The study assessed immediate and mid-term results after 12 months.

**Results.** Combined edge-to-edge mitral valve repair demonstrates better intraoperative efficacy compared with isolated septal myectomy (95,0% versus 50,0%,  $p=0,001$ ), but is accompanied by increased transmitral peak ( $6,8\pm 2,1$  vs  $4,9\pm 3,2$  mmHg,  $p=0,03$ ) and medium ( $3,4\pm 1,4$  vs  $2,5\pm 1,7$  mmHg,  $p=0,05$ ) gradients. Both techniques are associated with a low level of hospital mortality and complications in the early postoperative period, high survival after 12 months.

**Conclusion.** Combined mitral valve repair using the «edge-to-edge» technique is comparable safe to isolated myectomy, but better eliminates SAM-induced mitral insufficiency. «Edge-to-edge» mitral valve repair is characterized by increased transmitral gradients.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy; septal myectomy; Alfieri; edge-to-edge

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** The author of the article is Alexander M. Chernyavsky is

a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the

✉ DR.ZALESOV@GMAIL.COM

**For citation:** Anton S. Zalesov, Dmitry Y. Kozmin, Sergey A. Budagaev, Alexander V. Afanasyev, Ravil M. Sharifulin, Sergey I. Zheleznev, Alexander V. Bogachev-Prokophiev, Alexander M. Chernyavsky. «Edge-to-edge» mitral valve repair for septal myectomy versus isolated myectomy: a pilot randomized trial. Eurasian heart journal. 2023;(3):54-61 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-54-61>

**Received:** 10.07.2023 | **Revision Received:** 28.07.2023 | **Accepted:** 28.07.2023

© Anton S. Zalesov, Dmitry Y. Kozmin, Sergey A. Budagaev, Alexander V. Afanasyev, Ravil M. Sharifulin, Sergey I. Zheleznev, Alexander V. Bogachev-Prokophiev, Alexander M. Chernyavsky, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически обусловленное аутосомно-доминантное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией мышечных стенок сердца с преимущественным вовлечением межжелудочковой перегородки (МЖП), не связанное с какой-либо причиной [1-2]. Распространённость ГКМП составляет 0,2% среди всего населения или 1 случай на 200-500 лиц [3].

Септальная миозектомия выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) является «золотым стандартом» в хирургическом лечении пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [4]. Чрескожная алкогольная абляция септальных ветвей МЖП является минимально инвазивным альтернативным подходом в лечении обструктивной формы ГКМП, однако имеет прямую зависимость от характера коронарного русла и низкую эффективность в устранении градиента ВОЛЖ при толстой МЖП. При этом алкогольная септальная абляция полностью не решает проблем с SAM-индуцированной митральной регургитацией и имеет высокий риск развития эквивалента полной атриовентрикулярной блокады после процедуры [5].

В большинстве случаев изолированная септальная миозектомия устраняет обструкцию ВОЛЖ и SAM-индуцированную митральную недостаточность [6]. Однако в ряде случаев удлинение передней створки митрального клапана (МК), фиброзные изменения и рестрикция вторичными хордами передней створки МК, аномалии папиллярных мышц не позволяют эффективно устранить SAM-индуцированную митральную недостаточность (МН) [7-9]. В этих ситуациях прибегают к дополнительным хирургическим методикам по вмешательству на МК, одной из которых является пластика митрального клапана по методике «край-в-край» [10]. В настоящее время работы по непосредственным и отдаленным результатам сочетанной пластики МК «край-в-край» при септальной миозектомии весьма ограничены.

Целью работы явилась оценка безопасности и эффективности сочетанной пластики МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии в сравнении с изолированной септальной миозектомией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами клинических центров – участников проекта.

Критерии включения в исследование: пациенты с обструктивной формой ГКМП (пиковый градиент ВОЛЖ более 50 мм рт. ст. в покое или при физической нагрузке), планируемые на открытую септальную миозектомию; положительный SAM-синдром; SAM-индуцированная МН  $\geq 2$  степени; возраст 18-75 лет.

Критерии исключения: кардиохирургическое вмешательство в анамнезе; необходимое дополнительное оперативное пособие; органическое поражение МК; фракция выброса левого желудочка менее 50%; отказ от участия в исследовании.

Исследование является проспективным рандомизированным пилотным одноцентровым. За период с 2019 по 2022 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации выполнили 187 оперативных вмешательств пациентам с обструктивной ГКМП, среди которых 40 пациентов были включены в исследование. В опытную группу вошли 20 пациентов, которым были выполнены расширенная миозектомия и пластика МК по методике «край-в-край». В качестве контрольной группы были 20 пациентов, которым была выполнена изолированная расширенная миозектомия.

Первичная конечная точка (комбинированная): а) безопасность: частота крупных неблагоприятных событий (инфаркт миокарда, геморрагические и ишемические инсульты, сердечно-сосудистая летальность) и частота возникновения структурных интракардиальных дефектов (разрыв задней стенки ЛЖ и дефект МЖП) в течение госпитального периода; б) эффективность: отсутствие повторных пережатий аорты по поводу резидульного градиента на уровне ВОЛЖ или остаточной МН, отсутствие SAM-синдрома и МН  $\geq 2$  степени в течение госпитального периода.

Вторичные конечные точки: а) в течение госпитального периода: полная АВ-блокада; кровотечения, требующие рестернотомии с целью хирургического гемостаза; остаточный гра-

**Таблица 1. Результаты чреспищеводной эхокардиографии до основного этапа операции**  
**Table 1. Results of transesophageal echocardiography before the main stage of the operation**

Показатели	СМЭ, (n=20)	СМЭ + «край-в-край», (n=20)	p	
МЖП, мм	22 [20; 25]	23 [21; 26]	0,51	
Глубина резекции, мм	35,9±7,2 [95% ДИ: 32,5-39,3]	32,2±6,5 [95% ДИ: 29,2-35,3]	0,09	
Толщина резекции, мм	10,3±2,1 [95% ДИ: 9,1-11,0]	10,7±2,4 [95% ДИ: 9,6-11,9]	0,37	
SAM-синдром, n (%)	20/20 (100)	20/20 (100)	1,0	
Фиброзное кольцо МК, мм	36 [35; 39]	38 [36; 40]	0,11	
Передняя створка МК, мм	29 [28; 30]	30 [28; 35]	0,26	
Пиковый градиент МК	4 [3; 5]	3 [3; 4]	0,06	
Средний градиент МК	2 [2; 2]	2 [1; 2]	0,07	
МН, n (%)	0-1 ст.	0/20 (0)	-	
	2 ст.	15/20 (75)	17/20 (85)	0,69
	3 ст.	5/20 (25)	3/20 (15)	0,69

Примечание/Note: СМЭ – септальная миозектомия (SM – septal myectomy); МЖП – межжелудочковая перегородка (IVS – interventricular septum); SAM-синдром – синдром систолического дрожания передней створки митрального клапана (SAM – systolic anterior motion); МК – митральный клапан (MV – mitral valve); МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency); ДИ – доверительный интервал (CI – confidence interval); данные представлены как  $M \pm SD$  [95% ДИ], ME [Q1; Q3] и n (%) (data are presented as  $M \pm SD$  [95% CI], ME [Q1; Q3] and n (%)).

диент на уровне ВОЛЖ более 30 мм рт. ст.; б) в отдаленном периоде наблюдения (через 12 месяцев после хирургического вмешательства): общая выживаемость; свобода от больших кардиоваскулярных событий (летальность, инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульты); свобода от внезапной сердечной смерти (ВСС), свобода от МН  $\geq 2$  степени, свобода от повторных вмешательств (по поводу обструкции ВОЛЖ и выраженной МН).

### ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам выполнили оперативное вмешательство с учетом рандомизации. Случаев интраоперационной летальности не наблюдалось. По данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ) до основного этапа не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами (табл. 1). Глубина планируемой резекции миокарда составила  $35,9 \pm 7,2$  против  $32,2 \pm 6,5$  мм рт. ст. ( $p=0,09$ ) и толщина резекции МЖП составила  $10,3 \pm 2,1$  против  $10,7 \pm 2,4$  мм рт. ст. ( $p=0,37$ ). При оценке МН в большинстве случаев наблюдалась умеренная МН (75,0 против 85,0 при  $p=0,69$ ). Медиана пикового и среднего диастолических градиентов была 4 [3; 5] против 3 [3; 4] мм рт. ст. ( $p=0,06$ ) и 2 [2; 2] против 2 [1; 2] мм рт. ст. ( $p=0,07$ ).

Медиана времени искусственного кровообращения составила 65 [48; 69] против 58 [48; 79] мин ( $p=0,94$ ), медиана времени пережатия аорты — 40 [30; 47] против 40 [22; 51] мин ( $p=0,76$ ), для контрольной и опытной групп, соответственно (табл. 2). В группе с изолированной миозектомией в 3-х случаях потребовалось повторное подключения к аппарату искусственного кровообращения и пережатие аорты вследствие остаточной выраженной МН. Всем трем пациентам был выполнен отдельный доступ к полости левого предсердия позади и параллельно межпредсердной перегородки. Данным пациентам была выполнена дополнительная folding-пластика задней створки митрального клапана. В опытной группе случаев повторных окклюзий аорты зафиксировано не было, несмотря на это статистических межгрупповых различий не выявлено ( $p=0,23$ ).

### Госпитальные результаты

В двух группах не наблюдалось случаев 30-дневной госпитальной летальности (табл. 3). Средняя продолжительность госпитализации составила в контрольной группе 12 [11; 13] койко-дней, в группе с пластикой МК «край-в-край» составила 12 [11; 14] койко-дней ( $p=0,62$ ). За 30-дневный госпитальный период в двух группах не встречались крупные неблагоприятные события – вторичная конечная точка (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая летальность, геморрагический и ишемический инсульты). Среди minor-событий в группе с изолированной миозектомией на контрольной ЭхоКГ перед выпиской у 4 (20%) пациентов отмечался резидуальный градиент  $>30$  мм рт. ст., в опытной группе – случаев остаточного градиента не было отмечено ( $p=0,05$ ).

По данным сравнительного анализа ЭхоКГ показателей (табл. 4) госпитального периода отмечались статистически значимые различия по наличию SAM-синдрома (контрольная группа – 30,0%, опытная группа – 0% при  $p=0,02$ ), митральной недостаточности 0-1 степени (контрольная группа 70,0%; опытная группа 95,0% при  $p=0,04$ ), митральной недостаточности 2 степени (контрольная группа – 30,0%; опытная группа – 5,0% при  $p=0,04$ ), градиента на уровне ВОЛЖ (контрольная группа –  $16,1 \pm 12,6$ ; опытная группа –  $9,0 \pm 3,3$  мм рт. ст. при  $p=0,02$ ). В группе с пластикой митрального клапана по методике «край-в-край» отмечались статистически значимые большие пиковый и средний трансмитральные градиенты  $6,5 \pm 1,9$  и  $3,3 \pm 1,2$  мм рт. ст., соответственно ( $p=0,01$ ;  $p=0,05$ ).

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Все выжившие пациенты ( $n=40$ , 100%) были доступны послеоперационному наблюдению. Медиана среднего периода наблюдения составила 26 [19; 30] месяцев. Полнота наблюдения составила 100% к 12 месяцу. Всем пациентам через 12 месяцев после операции выполняли контрольные ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ТТ ЭхоКГ) и осмотр врача-кардиолога с оценкой функционального статуса.

Таблица 2. Характеристика основного этапа операции

Table 2. Characteristics of the main stage of the operation

Показатели	СМЭ, (n=20)	СМЭ + «край-в-край», (n=20)	p	
ИК, мин.	65 [48; 69]	58 [48; 79]	0,94	
ОА, мин.	40 [30; 47]	40 [22; 51]	0,76	
Масса иссеченного миокарда, г	4,9 [2,7; 6,2]	3,5 [2,6; 4,6]	0,06	
Повторная окклюзия аорты, n (%)	3/20 (15)	0/20 (0)	0,23	
SAM-синдром, n (%)	3/20 (15)	0/20 (0)	0,23	
ДМЖП, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-	
Разрывы ЛЖ, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	++	
Пиковый градиент МК	4 [3; 4]	7 [6; 8]	<0,001	
Средний градиент МК	2 [2; 2]	3 [2; 4]	<0,001	
МН n (%)	0-1 ст.	14/20 (70)	19/20 (95)	0,04
	2 ст.	6/20 (30)	1/20 (5)	0,04
	3 ст.	0/20 (0)	0/20 (0)	-
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	9 [8; 13]	9 [6; 10]	0,30	

Примечание/Note: СМЭ – септальная миозектомия (SM – septal myectomy); ИК – искусственное кровообращение (CPB – cardiopulmonary bypass); ОА – окклюзия аорты (AO – aortic occlusion); ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки (VSD – ventricular septal defect); ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle); МК – митральный клапан (MV – mitral valve); МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency); ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка (LVOT – left ventricle outflow tract). Данные представлены как Me [Q1; Q3] или n (%) (Data are presented as Me [Q1; Q3] or n (%)).

Отдаленная выживаемость через 12 месяцев составила 100% в двух группах. Свобода от ВСС и ОНМК составила 100% в двух группах.

В отдаленном периоде пациенты преимущественно находились в I и II функциональном классах, межгрупповой анализ не выявил статистически достоверной разницы,  $p=0,48$  и  $p=0,45$ , соответственно. Все пациенты к контрольному периоду наблюдения через 1 год после операции находились на синусовом ритме ( $p=1,0$ ).

Свобода от МН  $\geq 2$  степени в группе с изолированной расширенной миозэктомией составила 55,0% (95% ДИ: 33,3-76,5) через 12 месяцев после операции; в группе с сочетанной пластикой МК «край-в-край» при септальной миозэктомии – 95,0% (95% ДИ: 82,4-100,0); log-rank test,  $p=0,008$  (рис. 1). Свобода

от повторных вмешательств по поводу МН и градиента ВОЛЖ в двух группах составила 100% ( $p=1,0$ ).

При выполнении межгруппового анализа отдаленных результатов ЭхоКГ отмечались статистически большие пиковый и средний диастолические градиенты на МК в группе с пластикой «край-в-край»,  $p=0,03$  и  $p=0,05$ , соответственно (табл. 5). Через 12 месяцев после операции чаще встречалась МН  $\geq 2$  степени в группе с изолированной миозэктомией (30,0% против 0% при  $p=0,02$ ). Свобода от повторных вмешательств по поводу МН и градиента ВОЛЖ составили 100% в двух группах.

В соответствии с результатами одно- и многофакторного регрессионного анализа (табл. 6), статистически значимое увеличение риска возврата МН  $\geq 2$  степени было при выполне-

**Таблица 3. Течение послеоперационного периода**  
**Table 3. The course of the postoperative period**

Показатели	СМЭ, (n=20)	СМЭ + «край-в-край», (n=20)	p
Койко-день	12 [11; 13]	12 [11; 14]	0,62
Хирургический гемостаз, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-
ОНМК, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-
Стерильная инфекция, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-
<b>Водитель ритма на выписке</b>			
Синусовый, n (%)	20/20 (100)	20/20 (100)	1,0
ФП, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-
Имплантация ЭКС, n (%)	0/20 (0)	0/20 (0)	-
<b>Первичная конечная точка</b>			
Интраоперационная эффективность (отсутствие повторных пережатий аорты, SAM-синдрома и МН $\geq 2$ ст.), n (%)	10 (50)	19 (95)	0,001
<b>Вторичные конечные точки (minor-осложнения)</b>			
Полная АВ-блокада, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Хирургический гемостаз, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Градиент ВОЛЖ $>30$ мм рт. ст., n (%)	4 (20)	0 (0)	0,05

Примечание/Note: СМЭ – септальная миозэктомия (SM – septal myectomy); ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения (ACVA – acute cerebrovascular accident); ЭКС – электрокардиостимулятор (P – pacemaker); МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency); ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка (LVOT – left ventricle outflow tract). Данные представлены как n (%) (Data are presented as n (%)).

**Таблица 4. Характеристика параметров эхокардиографии на этапе выписки**  
**Table 4. Characteristics of echocardiography parameters at the discharge**

Показатели	СМЭ, (n=20)	СМЭ + «край-в-край», (n=20)	p
SAM-синдром, n (%)	6/20 (30)	0/20 (0)	0,02
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	16,1 $\pm$ 12,6	9,0 $\pm$ 3,3	0,02
Пиковый градиент МК, мм рт. ст.	4,6 $\pm$ 2,8	6,5 $\pm$ 1,9	0,01
Средний градиент МК, мм рт. ст.	2,4 $\pm$ 1,5	3,3 $\pm$ 1,2	0,05
МН, n (%)	0-1 ст.	14/20 (70)	19/20 (95)
	2 ст.	6/20 (30)	1/20 (5)
	3 ст.	0/20 (0)	0/20 (0)

Примечание/Note: СМЭ – септальная миозэктомия (SM – septal myectomy); ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка (LVOT – left ventricle outflow tract); МК – митральный клапан (MV – mitral valve); МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency). Данные представлены как  $M\pm SD$  и n (%) (Data are presented as  $M\pm SD$  and n (%)).

нии изолированной септальной миозектомии – ОР 11,97 (95% ДИ% 1,43-100,06) при  $p=0,02$ . Свобода от повторных вмешательств по поводу значимого градиента на уровне ВОЛЖ и выраженной митральной недостаточности в двух группах составила 100% через 12 месяцев после операции.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Немаловажный вклад в обструкцию ВОЛЖ при ГКМП вносит систолическое движение передней створки МК [11]. С одной стороны, существуют особенности строения МК при ГКМП, такие как удлинение передней створки, аномальное

прикрепление папиллярных мышц и т.д. С другой стороны, постоянный контакт передней створки МК с МЖП с течением времени приводит к ее фиброзу [12], поэтому в ряде случаев не получается устранить МН при выполнении изолированной септальной миозектомии. Для профилактики устранения МН хирурги пользуются дополнительными методиками, такими как: резекция вторичных хорд передней створки, мобилизация папиллярных мышц, иссечение дополнительных хорд к МЖП, резекция аномальных папиллярных мышц, пластика край-в-край по Альфиери и другие [13-15].

Таблица 5. Сравнительный межгрупповой анализ функции митрального клапана через 12 месяцев после операции  
Table 5. Comparative intergroup analysis of mitral valve function in 12 months after surgery

Показатели	СМЭ, (n=20)	СМЭ + «край-в-край», (n=20)	p
Пиковый градиент МК, мм рт. ст.	4,9±3,2 [95% ДИ: 3,3-6,4]	6,8±2,1 [95% ДИ: 5,8-7,8]	0,03
Средний градиент МК, мм рт. ст.	2,5±1,7 [95% ДИ: 1,7-3,3]	3,4±1,4 [95% ДИ: 2,8-4,1]	0,05
МН, n (%)	0-1 ст.	14/20 (70)	20/20 (100)
	2 ст.	6/20 (30)	0/20 (0)
	3 ст.	0/20 (0)	0/20 (0)
SAM-синдром, n (%)	1/20 (5)	0/20 (0)	0,48

Примечание/Note: СМЭ – септальная миозектомия (SM – septal myectomy); МК – митральный клапан (MV – mitral valve); МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency). Данные представлены как  $M\pm SD$  и n (%) (Data are presented as  $M\pm SD$  and n (%)).

Таблица 6. Предикторы возврата митральной недостаточности  $\geq 2$  степени  
Table 6. Predictors of mitral regurgitation recurrence  $\geq$  grade 2

Факторы риска возврата МН $\geq 2$ ст.	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
ИМТ	0,90 (0,79-1,04)	0,15	0,93 (0,83-1,05)	0,26
КДР ЛЖ	0,91 (0,82-1,01)	0,07	0,89 (0,78-1,01)	0,07
Группа СМЭ	9,94 (1,26-78,64)	0,03	11,97 (1,43-100,06)	0,02
ЧП ЭхоКГ МК пиковый	1,37 (0,94-2,02)	0,10	1,06 (0,70-1,60)	0,79

Примечание/Note: МН – митральная недостаточность (MI – mitral insufficiency); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); КДР – конечно-диастолический размер (EDS – end-diastolic size); ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle); СМЭ – септальная миозектомия (SM – septal myectomy); ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография (TEE – transesophageal echocardiography); ОР – отношение рисков (RR – risk ratio); ДИ – доверительный интервал (CI – confidence interval).



Рисунок 1. Пластика митрального клапана «край-в-край». А – прошивание передней створки митрального клапана. Б – шов «край-в-край» завязывается со встречной синтетической прокладкой

Figure 1. «Edge-to-edge» mitral valve repair. А – stitching of the anterior leaflet of the mitral valve. Б – шов «край-в-край» завязывается со встречной синтетической прокладкой

Данное исследование отражает непосредственные и отдаленные результаты пилотного рандомизированного клинического исследования по сочетанной пластике МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии с контрольной группой сравнения в виде изолированной септальной миозектомии.

В 2016 году J.Obadia и соавторы (отделение кардиохирургии, кардиологическая больница «Луи Прадель», Университет им. Клода Бернара, Лион, Франция) опубликовали первое когортное исследование из 22 пациентов, перенесших септальную миозектомию и пластику МК «край-в-край». Основными недостатками данной работы явились относительно небольшой размер выборки; отсутствие контрольной группы сравнения, т.к. у части пациентов гемодинамический эффект мог бы быть удовлетворительным при изолированной миозектомии [16].

В том же году A. Shah и соавторы (отделение сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, медицинский центр университета Дьюка, Северная Каролина, США) выполнили первое ретроспективное исследование своего опыта выполнения пластики МК «край-в-край» при септальной миозектомии. При анализе не отмечалось значимых летальности, больших кардиоваскулярных событий, частоты повторных операций по поводу МН. Ограничениями исследования выступают небольшой размер выборки, ретроспективный анализ исследования, двум пациентам была выполнена пластика «край-в-край» доступом через левое предсердие и значимо короткий период наблюдения в 2,4±2,5 месяцев [17].

В 2017 году R.Collis и соавторы из трех клиник в Лондоне опубликовали свой опыт из 11 сочетанных операций с 12-месячным периодом наблюдения. Всем пациентам выполнили миозектомию по Morrow и сочетанную пластику МК «край-в-край», однако пластика «край-в-край» выполнялась через доступ в левое предсердие. Значимыми недостатками работы являются маленький размер выборки, ретроспективный анализ исследования, отсутствие контрольной группы сравнения, пластика «край-в-край» через левопредсердный доступ для всех пациентов, короткий период наблюдения.

В 2020 году коллеги из отделения кардиохирургии больницы Сан-Рафаэля (Милан, Италия) доложили о своем опыте выполнения данного вмешательства. В работе септальную миозектомию и сочетанную пластику митрального клапана «край-в-край» выполнили 26 пациентам, большинству пациентов (2 пациентам – трансаортально) пластика «край-в-край» выполнялась через левую атриотомию. Двум пациентам через 5 и 9 месяцев после операции было выполнено протезирование митрального клапана по поводу возврата митральной недостаточности. Недостатками исследования авторы отмечают длительный период набора пациентов, ретроспективный одноцентровый дизайн исследования, маленький размер выборки, отсутствие контрольной группы сравнения. Помимо этого, части пациентов с пролапсом задней створки МК дополнительно выполнялась аннулопластика опорным кольцом. По данным работы пролапс задней створки МК был предиктором рецидива МН в отдаленном периоде. Включение пациентов с альтернативным механизмом МН является значимым недостатком исследования [18].

В нашей серии случаев всем пациентам была выполнена расширенная миозектомия выходного отдела левого желудочка. В настоящее время ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» имеет наибольший опыт выполнения расширенной миозектомии ВОЛЖ в Российской Федерации и ближнем зарубежье. Все вмешательства были выполнены наиболее опытными хирур-

гами, имеющими опыт хирургической коррекции ГКМП как минимум более 50 операций, что характеризует качественные непосредственные и отдаленные результаты. В дополнение, отсутствие полных АВ-блокад, ДМЖП и дефектов задней стенки ЛЖ в двух группах также свидетельствует о большом опыте выполнения септальной миозектомии.

По данным предоперационных характеристик обе группы достоверно не отличались ни по одному фактору. В отличие от существующих публикаций мы не получили интраоперационной и госпитальной летальности.

Помимо этого, для выполнения пластики МК по методике «край-в-край» в большинстве случаев использовался трансаортальный доступ, при этом мы не получили интраоперационных осложнений. С накоплением опыта выполнение сочетанной пластики МК «край-в-край» становится быстрее и технически проще трансаортальным доступом для уменьшения времени ишемии миокарда, а не через левый атриотомный доступ. Кроме того, для выполнения сопутствующей пластики МК по методике «край-в-край» целесообразно использовать минимально инвазивный кардиохирургический инструментарий. При анализе интраоперационных результатов не было получено достоверной разницы по медиане длительности ишемии миокарда и искусственного кровообращения в сравнении изолированной миозектомией – 40 против 40 ( $p=0,76$ ) и 58 против 65 ( $p=0,94$ ) минут, соответственно. В группе с изолированной миозектомией в 3-х случаях потребовалось повторное подключение к аппарату искусственного кровообращения и пережатие аорты вследствие резидуальной выраженной МН. Всем трем пациентам была выполнена дополнительная folding-пластика задней створки МК через отдельный доступ в левое предсердие, достоверной разницы по повторным окклюзиям аорты не было выявлено.

В общей сложности госпитальный период показал, что сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии в сравнении с изолированной септальной миозектомией показывает сопоставимый высокий уровень безопасности. Обе процедуры являются эффективными, однако одномоментная пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии показывает более высокую эффективность в элиминации SAM-синдрома и SAM-индуцированной МН по сравнению с изолированной миозектомией в раннем послеоперационном периоде. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии демонстрирует лучшие госпитальные результаты в отсутствие резидуального градиента на уровне выходного отдела левого желудочка по сравнению с изолированной миозектомией. Госпитальные результаты нашего исследования значимо не отличаются от данных наших коллег [16-18]. Основным недостатком изолированной расширенной миозектомии была резидуальная МН  $\geq 2$  степени и SAM-синдром. Напротив, недостатком сочетанной пластики МК по методике «край-в-край» являются статистически значимые более высокие значения пикового и среднего диастолических градиентов.

Анализ отдаленных результатов показывает, что комбинированное вмешательство в объеме септальной миозектомии и пластики МК по методике «край-в-край», как и изолированная септальная миозектомия демонстрируют высокую выживаемость и свободу от ВСС и повторных операций по поводу МН и градиента на уровне выходного отдела левого желудочка через 12 месяцев после операции.

В заключение стоит отметить, несмотря на то, что мы выполняли сочетанное вмешательство в объеме пластики МК «край-

в-край» и септальной миозектомии, мы не вышли из целевого диапазона по безопасности и эффективности для изолированной миозектомии в опытных кардиохирургических центрах [2].

## ВЫВОДЫ

1. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии сопряжена с низким уровнем госпитальной летальности и осложнений в раннем послеоперационном периоде, сопоставимыми с изолированной септальной миозектомией.

2. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» показывает лучшую эффективность (отсутствие повторных пережатий аорты, резидуальных МН  $\geq 2$  степени и SAM-синдрома) по сравнению с изолированной септальной миозектомией интраоперационно (95,0% против 50,0% при  $p=0,001$ ).

3. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край», как и изолированная миозектомия интраоперационно характеризуется отсутствием значимого градиента на уровне выходного отдела левого желудочка, но к моменту выписки демонстрирует свое превосходство (0% против 20,0% при  $p=0,05$ ).

4. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» во время септальной миозектомии демонстрирует более высокую свободу от МН  $\geq 2$  степени, по сравнению с изолированной септальной миозектомией (0,0% против 30,0%  $p=0,02$ ; при сопоставимой 100%-ной свободе от повторных вмешательств по поводу МН) через 12 месяцев после операции, однако сопровождается повышенными трансмитральными пиковым ( $6,8 \pm 2,1$  против  $4,9 \pm 3,2$  при  $p=0,03$ ) и средним ( $3,4 \pm 1,4$  против  $2,5 \pm 1,7$  при  $p=0,05$ ) градиентами.

5. Сочетанная пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии показывает сопоставимую 100%-ную выживаемость и свободу от ВСС в сравнении с изолированной септальной миозектомией.

6. Пластика МК по методике «край-в-край» при септальной миозектомии характеризуется сопоставимой 100%-ной свободой от повторных вмешательств по поводу градиента на уровне выходного отдела левого желудочка в сравнении с изолированной миозектомией через 12 месяцев после операции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Braunwald E. et al. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: I. A Description of the Disease Based Upon an Analysis of 64 Patients. *Circulation*. 1964;29(5s4):3-119. <https://doi.org/10.1161/01.cir.29.5s4.iv-3>
- Ommen S.R., Mital S., Burke M.A. et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e533-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938>
- Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Inc. 2011:1582–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60397-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60397-3)
- Lancellotti P., Gach O., Davin L. et al. Alcoolisation septale dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive [Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy]. *Rev Med Liege*. 2019;74(S1):S51-S56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.080>
- Найденев Р., Кретов Е., Байструков В. и соавт. Оценка безопасности и эффективности миозектомии по Морроу и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(3):42–53. [Naydenov R.A., Kretov E.I., Baystrukov V.I. et al. Assessment of safety and efficacy of Morrow septal myectomy and alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the results of a pilot randomized trial. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya=Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(3):42-53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2016-3-42-53>

- Hong J.H., Schaff H.V., Nishimura R.A. et al. Mitral Regurgitation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Implications for Concomitant Valve Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 4;68(14):1497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.735>
- Swistel D.G., DeRose J.J. Jr, Sherrid M.V. Management of patients with complex hypertrophic cardiomyopathy: resection/plication/release. *Oper Techn Thorac Cardiovasc Surg* 2004;9:261-267. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.06.03>
- Patel P., Dhillon A., Popovic Z.B. et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):e003132. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003132>
- Ferrazzi P., Spirito P., Iacovoni A. et al. Transaortic Chordal Cutting: Mitral Valve Repair for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mild Septal Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13;66(15):1687-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.069>
- Källner G., van der Linden J, Hadjinikolaou L., Lindblom D. Transaortic approach for the Alfieri stitch. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jan;71(1):378-9; discussion 379-80. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)02186-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)02186-x)
- Dulguerov F., Marcacci C., Alexandrescu C. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the mitral valve could be the key. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(1):61-65. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv473>
- Sherrid M.V., Chaudhry F.A., Swistel D.G. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg* 2003;75:620-32. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04546-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04546-0)
- Solomon Z., Breton C., Rowin E.J. et al. Surgical Approaches to Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;30(2):125-128. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.034>
- Price J., Clarke N., Turer A. et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: review of surgical treatment. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25(9):594-607. <https://doi.org/10.1177/0218492317733111>
- Lapenna E., Nisi T., Ruggeri S. et al. Edge-to-Edge Mitral Repair Associated With Septal Myectomy in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):783-789. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.095>
- Shah A.A., Glower D.D., Gaca J.G. Trans-aortic Alfieri stitch at the time of septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2016 Aug;31(8):503-6. <https://doi.org/10.1111/jocs.12804>
- Collis R., Watkinson O., Pantazis A. et al. Early and medium-term outcomes of Alfieri mitral valve repair in the management of systolic anterior motion during septal myectomy. *J Card Surg*. 2017 Nov;32(11):686-690. <https://doi.org/10.1111/jocs.13239>
- Lapenna E., Nisi T., Ruggeri S. et al. Edge-to-Edge Mitral Repair Associated With Septal Myectomy in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2020 Sep;110(3):783-789. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.095>



\*Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Макарова И.А.,  
Акатова Е.В., Завьялова А.И., Николин О.П.

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И СОСУДИСТАЯ ЖЁСТКОСТЬ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И РЕПРОДУКТИВНОГО СТАТУСА

ФГБОУ ВПО «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»  
Минздрава России, Делегатская ул., дом 20, стр. 1, г. Москва 127473, Российская Федерация

\***Ответственный автор:** Иванова Ольга Сергеевна, к.м.н., асс. каф. госпитальной терапии леч. факультета №1, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ivolgodoc@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1266-9305, SPIN: 8726-3309

**Майчук Елена Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0866-785X, SPIN: 5532-7898

**Воеводина Ирина Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2368-0582, SPIN: 2778-8885

**Макарова Ирина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0009-0006-1893-7426, SPIN: 2709-7171

**Акатова Евгения Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0009-0006-1219-1272, SPIN: 6806-0901

**Завьялова Алла Ивановна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0009-0001-1727-4388, SPIN: 4883-7130

**Николин Олеся Петровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Делегатская ул., дом 20/1, г. Москва 127473, Российская Федерация, ORCID: 0009-0009-9719-6081, SPIN: 9958-9093

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучение взаимосвязи артериальной гипертензии (АГ) с показателями артериальной ригидности у женщин для выявления потенциальных маркеров поражения органов мишеней и терапевтических мишеней гипотензивной терапии.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 161 женщина, которые были разделены на три группы в зависимости от возраста и репродуктивной функции. 1-ю группу составили 52 женщины в возрасте от 18 до 30 лет; 2-ю группу – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы; 3-ю группу – 55 женщин в периоде постменопаузы. Проводилось анкетирование всех женщин, клиническое обследование, определение антропометрических данных, измерение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (кфСПВ), определение артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой жёсткости аорты и характеристик центральной пульсовой волны.

**Результаты:** по данным СМАД у 38 (34,8%) женщин была выявлена АГ: 15 (27,8%) женщин во 2-й группе и 23 (41,8%) женщин в 3-й группе. Корреляционный анализ выявил наиболее значимые корреляции наличия АГ ( $R=0,45-0,71$ ;  $p<0,01$ ) с показателями центрального аортального давления

(ЦАД), индексом двойного произведения (ИДП) и среднесуточной аортальной скоростью пульсовой волны в аорте (PWVao) независимо от состояния репродуктивной функции. Для женщин репродуктивного возраста с АГ более значим амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI:  $R=0,36$ ;  $p=0,01$ ), в то время как в менопаузальном периоде – индекс ригидности артерий (ASI:  $R=0,33$ ;  $p=0,01$ ). В ходе корреляционного анализа не получены достоверные корреляции кфСПВ и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) с наличием АГ у женщин 2-й и 3-й группы. Взаимосвязь кфСПВ с наличием АГ у женщин подтверждена при дисперсионном анализе ( $p=0,007$ ).

**Заключение:** ЦАД, кфСПВ, AASI, ASI, PWVao – прямые и косвенные показатели артериальной ригидности – взаимосвязаны с наличием АГ у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. В связи с этим данные показатели являются потенциальными маркерами поражения органов-мишеней при АГ.

**Ключевые слова:** артериальная жёсткость, артериальная гипертензия, женщины, скорость пульсовой волны, менопауза, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование статьи.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

**Информация и соблюдение этических норм.** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование получило одобрение Межвузовского комитета по этике (протокол №01-18 от 25.01.2018). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

✉ IVOLGADOC@YANDEX.RU

**Для цитирования:** Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Макарова И.А., Акатова Е.В., Завьялова А.И., Николин О.П. Артериальная гипертензия и сосудистая жёсткость у женщин различных возрастных групп и репродуктивного статуса. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):62-67. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-62-67>

Рукопись получена: 31.03.2023 | Рецензия получена: 06.04.2023 | Принята к публикации: 13.06.2023

© Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Макарова И.А., Акатова Е.В., Завьялова А.И., Николин О.П., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Olga S. Ivanova, Elena Y. Maychuk, Irina V. Voevodina, Irina A. Makarova  
Evgenia V. Akatova, Alla I. Zavyalova, Olesya P. Nikolin

## ARTERIAL HYPERTENSION AND STIFFNESS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS AND REPRODUCTIVE STATUS

A.I. YEVDOKIMOV MOSCOW STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY,  
DELEGATSKAYA ST., 20, P. 1, MOSCOW 127473, RUSSIAN FEDERATION

**\*Corresponding author: Olga S. Ivanova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, [ivolgadoc@yandex.ru](mailto:ivolgadoc@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-1266-9305, SPIN: 8726-3309  
**Elena Y. Maychuk**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0866-785X, SPIN: 5532-7898  
**Irina V. Voevodina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2368-0582, SPIN: 2778-8885  
**Irina A. Makarova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0009-0006-1893-7426, SPIN: 2709-7171  
**Evgenia V. Akatova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0009-0006-1219-1272, SPIN: 6806-0901  
**Alla I. Zavyalova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0009-0001-1727-4388, SPIN: 4883-7130  
**Olesya P. Nikolin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow 127473, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-9719-6081, SPIN: 9958-9093

### SUMMARY

**Objective:** study of the relationship between arterial hypertension and arterial stiffness in women to identify potential markers of target organ damage and therapeutic targets of antihypertensive therapy.

**Materials and methods:** the study involved 161 women who were divided into three groups depending on age and reproductive function. Group 1 consisted of 52 women aged 18 to 30; group 2 – 54 women aged 31 years before menopause; 3rd group – 55 women in the postmenopausal period. All women were questioned, clinical examination, determination of anthropometric data, measurement of carotid-femoral pulse wave velocity, determination of arterial stiffness by volumetric sphygmography, 24-hour blood pressure monitoring with assessment of aortic stiffness and characteristics of the central pulse wave.

**Results:** 24-hour blood pressure monitoring revealed arterial hypertension in 38 (34,8%) women: 15 (27,8%) women in the 2nd group and 23 (41,8%) women in the 3rd group. Correlation analysis revealed the most significant correlations between the presence of arterial hypertension ( $R=0,45-0,71$ ;  $p<<0,01$ ) with central aortic pressure, double product index and average daily aortic pulse wave

velocity in the aorta (PWVao), regardless of the state reproductive function. For women of reproductive age with arterial hypertension, the ambulatory vascular stiffness index (AASI:  $R=0,36$ ;  $p=0,01$ ) is more significant, while in the menopausal period, the arterial stiffness index (ASI:  $R=0,33$ ;  $p=0,01$ ). Correlation analysis did not reveal significant relationships between carotid-femoral pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) with arterial hypertension in women of the 2nd and 3rd groups. The relationship between carotid-femoral pulse wave velocity and arterial hypertension in women was confirmed by analysis of variance ( $p=0,007$ ).

**Conclusion:** Central aortic pressure, carotid-femoral pulse wave velocity, AASI, ASI, PWVao – direct and indirect indicators of arterial stiffness – are interconnected with the presence of arterial hypertension in women of reproductive and menopausal age. In this regard, these indicators are potential markers of target organ damage in arterial hypertension.

**Key words:** arterial stiffness, arterial hypertension, women, pulse wave velocity, menopause, cardio-ankle vascular index.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Funding for the article.** The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial

organizations.

**Information about ethics.** The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Interuniversity Ethics Committee (protocol No. 01-18 dated January 25, 2018). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

✉ [IVOLGADOC@YANDEX.RU](mailto:IVOLGADOC@YANDEX.RU)

**For citation:** Olga S. Ivanova, Elena Y. Maychuk, Irina V. Voevodina, Irina A. Makarova, Evgenia V. Akatova, Alla I. Zavyalova, Olesya P. Nikolin. Arterial hypertension and stiffness in women of different age groups and reproductive status. Eurasian heart journal. 2023;(3):62-67 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-62-67>

Received: 31.03.2023 | Revision Received: 06.04.2023 | Accepted: 13.06.2023

© Olga S. Ivanova, Elena Y. Maychuk, Irina V. Voevodina, Irina A. Makarova, Evgenia V. Akatova, Alla I. Zavyalova, Olesya P. Nikolin, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**ВВЕДЕНИЕ**

АГ является главным фактором риска развития ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и цереброваскулярных заболеваний. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) прямо пропорционален степени АГ и поражению органов-мишеней. Одним из критериев поражения органов-мишеней является артериальная жёсткость, которая общепринято оценивается в эластичной аорте. Главной функцией аорты является демпфирующая функция, обеспечивающая «сглаживание» ударной волны за счёт преобразования кинетической энергии систолического выброса в потенциальную энергию растяжения стенки аорты. Таким образом, эластичность аортальной стенки обеспечивает протекцию нежному микроциркуляторному руслу органов-мишеней АГ.

Риск развития ССЗ увеличивается с возрастом – доказана прямая связь между риском сердечно-сосудистых событий и АГ во всех возрастных группах. При этом для более молодых пациентов большее значение имеет диастолическое артериальное давление (ДАД), которое с возрастом снижается пропорционально увеличению жёсткости сосудистой стенки и повышению уровня и патологической значимости систолического артериального давления (САД). Интегральным и удобным для оценки показателем влияния АД на риск ССЗ является пульсовое артериальное давление (ПАД), коррелирующее с индексом аугментации, характеризующим прирост САД за счёт наложения отражённых волн при увеличении ригидности аорты. Увеличение САД характеризует рост постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), следствием чего является гипертрофия миокарда ЛЖ и увеличение его потребности в кислороде, что происходит на фоне гипоперфузии коронарных артерий в связи со снижением ДАД. В большинстве возрастов сердечно-сосудистый риск для мужчин выше, чем для женщин. Равновесие достигается лишь при достижении женщинами периода постменопаузы. Развитию ССЗ в периоде постменопаузы посвящены крупные многоцентровые исследования: Healthy Women Study (HWS), Study of Women's Health across the Nation (SWAN), the Nurses' Health Study (NHS), Framingham Heart Study. Результаты данных исследований согласованно свидетельствуют об активации развития АГ и атерогенеза на фоне дефицита эстрогенов, приводящего к формированию метаболического менопаузального синдрома, эндотелиальной дисфункции и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1]. Эндотелиальная дисфункция лежит в основе патогенеза гестационной АГ, преэклампсии и предрасполагает женщин к метаболическим нарушениям, АГ и ускоренному повреждению органов-мишеней в будущем [2]. АГ диагностируется у 8% женщин репродуктивного возраста, что чаще всего обусловлено гиперактивностью симпатической нервной систе-

мы в данный период жизни женщины [3] и гиперкинетическим типом гемодинамики.

На сегодняшний день АГ остаётся ведущим фактором риска ССЗ [4], увеличивая показатели заболеваемости и смертности по кардиологическим причинам. Изучение взаимосвязи АГ и жёсткости сосудистой стенки позволяет учёным идентифицировать возможные патофизиологические основы поражения органов-мишеней при АГ. Исследование артериальной жёсткости является простым неинвазивным методом оценки ССЗ. Разработаны и внедрены в практику такие показатели как кфСПВ, AASI, ASI, индекс аугментации (Ai) [5]. Измеренная в аорте кфСПВ признана золотым стандартом определения артериальной жёсткости и внедрена в алгоритм исследования пациентов с АГ в последних рекомендациях ESC/ESH [6]. Однако диагностическая ценность кфСПВ ограничивается зависимостью данного показателя от уровня артериального давления (АД) у пациента во время исследования и конституциональных особенностей. Всё это привело к необходимости разработки новых методов и индексов жёсткости сосудистой стенки, одним из которых является CAVI, основанный на индексе жёсткости  $\beta$ , имеющем линейную зависимость от уровня АД [7]. Также разработаны методы измерения среднесуточных показателей для более точной и независимой оценки артериальной жёсткости [8].

Помимо диагностических целей и стратификации рисков показатели артериальной ригидности могут и должны быть использованы в качестве терапевтической мишени в клинической практике. В связи с этим необходимо определение достоверных корреляций показателей сосудистой жёсткости с патологическим фактором.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследовании приняли участие 161 женщина, которые были разделены на три группы в зависимости от возраста и репродуктивной функции. 1-ю группу составили 52 женщины в возрасте от 18 до 30 лет; 2-ю группу – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы; 3-ю группу – 55 женщин в периоде постменопаузы. В группы 1 и 2 включались женщины с сохранённой репродуктивной функцией. Критерием отбора являлось наличие одного и более фактора риска ССЗ и отсутствие медикаментозной терапии на момент обследования. До начала обследования все участницы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование получило одобрение Межвузовского комитета по этике (протокол №01-18 от 25.01.2018).

Всем участницам исследования проводилось анкетирование, клиническое обследование, определение антропометрических данных, измерение кфСПВ, определение артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии, СМАД с оценкой показателей жёсткости аорты, центрального давления в аорте и характеристик центральной пульсовой волны.

**Таблица 1. Офисное артериальное давление в группах 2 и 3**  
**Table 1. Office blood pressure in groups 2 and 3**

Категория АД	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	группа 2 абс. (%) n=54	группа 3 абс. (%) n=55
Оптимальное	<120	<90	13 (24,1)	11 (20)
Нормальное	120-129	80-84	7 (13,0)	8 (14,5)
Высокое нормальное	130-139	85-89	10 (18,5)	10 (18,2)
АГ 1 степени	140-159	90-99	20 (37,0)	21 (38,2)
АГ 2 степени	160-179	100-109	4 (7,4)	4 (7,3)
АГ 3 степени	≥180	≥110	0	1 (1,8)

Измерение кфСПВ проводилось на отрезке от сонной до бедренной артерии неинвазивным доплеровским методом при помощи ультразвукового доплеровского аппарата Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания).

Проводилось исследование артериальной ригидности методом объёмной сфигмографии с использованием сфигмоманометра и сфигмографа VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония), позволяющего получить интегральный независимый от уровня АД показатель сосудистой жёсткости CAVI [9,10].

Среднесуточная СПВ, ЦАД и другие показатели сосудистой жёсткости оценивались с помощью системы суточного мониторинга артериального давления с осциллометрическим методом BPLab® с использованием технологии Vasotens (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород).

Методы статистической обработки данных: расчет меры связи – ранговый корреляционный анализ Спирмена (R) и проверка его значимости; дисперсионный анализ ANOVA. Статистическая обработка выполнена с помощью статистического пакета Statistica for Windows 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным офисного измерения АД была выявлена АГ у 24 (44,4%) женщин 2-й группы и 26 (47,3%) женщин 3-й группы в соответствии с классификацией офисных значений АД [11] (табл. 1.). Среди женщин до 30 лет АГ при офисном измерении АД не зафиксирована.

В соответствии с рекомендованными критериями по данным СМАД у 38 (34,8%) женщин была выявлена АГ: 15 (27,8%) женщин во 2-й группе и 23 (41,8%) женщины в 3-й группе. Аналогично офисным показателям в 1-й группе по данным СМАД АГ не диагностирована.

В связи с известной зависимостью сосудистой жёсткости от АД проведен анализ взаимосвязи комплекса показателей артериальной ригидности с наличием АГ у женщин с сохраненной репродуктивной функцией и менопаузального возраста (табл. 2.).

Ожидаемыми являются полученные прямые корреляции наличия АГ с уровнем центрального и периферического АД в обеих группах и ИДП, который прямо пропорционален уровню САД. Необходимо обратить внимание на более сильные взаимосвязи, полученные в 3-й группе, а также значимость показателей утренней динамики в периоде менопаузы. В отличие от среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте (PWVao), по данным корреляционного анализа кфСПВ (группа 2:  $p=0,2$ ; группа 3:  $p=0,06$ ) и CAVI (группа 2:  $p=0,8$ ; группа 3:  $p=0,6$ ) не имеют достоверной взаимосвязи с наличием АГ.

В связи с этим для уточнения полученных данных был проведен дисперсионный анализ всех исследуемых показателей среди женщин 2-й и 3-й групп с наличием и без АГ. В таблице 3 представлены те показатели, которые имеют достоверное различие в данных группах, а следовательно зависят от наличия АГ. Результаты дисперсионного анализа подтвердили данные корреляционного анализа, за исключением полученного до-

**Таблица 2. Взаимосвязь наличия артериальной гипертензии с показателями артериальной ригидности и суточной динамики ЦАД у женщин в группах 2 и 3**

**Table 2. Correlation between the presence of arterial hypertension and arterial stiffness and daily dynamics of central aortic pressure in women in groups 2 and 3**

Показатели	группа 2 n=15		Показатели	группа 3 n=23	
	R	p		R	p
САДао	0,69	<<0,01	САДао	0,71	<<0,01
ДАДао	0,66	<<0,01	ДАДао	0,68	<<0,01
ПАДао	0,31	0,03	ПАДао	0,44	<<0,01
ПАД	0,29	0,03	ПАД	0,41	<<0,01
PWVao	0,46	<<0,01	PWVao	0,45	<<0,01
ИДП день	0,51	<<0,01	ИДП день	0,54	<<0,01
ИДП ночь	0,50	<<0,01	ИДП ночь	0,47	<<0,01
(dp/dt)max	0,35	0,01	(dp/dt)max	0,39	<<0,01
CAVlao	0,31	0,02	ABI	-0,31	0,02
AASI	0,36	0,01	ASI	0,33	0,01
			ВУП ДАД	0,44	<<0,01
			СУП ДАД	0,35	0,02
кфСПВ	0,31	0,2	кфСПВ	0,32	0,06
CAVI	0,16	0,8	CAVI	0,21	0,6

Примечание/Note: R – коэффициент корреляции Спирмена (Spearman correlation coefficient); p – уровень достоверности (the level of confidence);

ABI – лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial index); AASI – амбулаторный индекс ригидности сосудов (ambulatory arterial stiffness index); PWVao – среднесуточная скорость пульсовой волны в аорте (average daily aortic pulse wave velocity); RWTT – время распространения отражённой волны (reflected wave transit time); (dp/dt)max – максимальная скорость нарастания артериального давления в аорте (the maximum rate of rise of blood pressure in the aorta); CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); CAVlao – среднесуточный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в аорте (average daily aortic cardio-ankle vascular index); ASI – индекс ригидности артерий (arterial stiffness index); кфСПВ – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (cfPWV – carotid-femoral pulse wave velocity); ИДП – индекс двойного произведения (DPI – double product index); ПАД – пульсовое АД (PBP – pulse blood pressure); САДао – систолическое АД в аорте (SBPao – systolic blood pressure in the aorta); ДАДао – диастолическое АД в аорте (DBPao – diastolic blood pressure in the aorta).

стоверно более высокого уровня кфСПВ у женщин с наличием АГ. При этом также в исследуемой нами когорте не выявлена зависимость САVI от наличия АГ ( $p=0,16$ ), что соответствует многочисленным литературным данным [7,9].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненна взаимосвязь сосудистой жёсткости с наличием АГ и взаимное потенцирование этих двух процессов. В последние годы активно изучаются механизмы формирования и определяются показатели артериальной ригидности, наиболее подверженные влиянию АГ, в различных когортах [12]. В соответствии с литературными данными в проведенном исследовании выявлена корреляция наличия АГ с PWV<sub>ao</sub> у женщин старше 30 лет, но не получено свойственное женщинам-гипертоникам увеличение аугментации [13]. При этом особенностью центральной гемодинамики у женщин является физиологически более ранний возврат отражённой волны в аорту, что обусловлено анатомическими особенностями строения сосудистой системы. Основными показателями, характеризующими распространение отражённой волны, являются индекс аугментации и время распространения отражённой волны (RWTT). У женщин более короткое сосудистое русло, меньший диаметр и протяжённость аорты [14], в связи с чем достоверно выше показатели ЦАД, что согласуется с полученными результатами у женщин с АГ. AASI является мерой динамического соотношения диастолического и систолического артериального давления в течение дня и по литературным данным ассоциирован с риском сердечно-сосудистых событий у гипертоников. Проведенный дисперсионный анализ подтвердил значимость AASI для женщин с наличием АГ, а результаты корреляционного

анализа показали его большую специфичность для женщин репродуктивного возраста в отличие от индекса ригидности артерий ASI. Положительная корреляция ASI с наличием АГ была получена только у женщин менопаузального возраста. Отсутствие достоверных взаимосвязей кфСПВ и САVI с наличием АГ, вероятно, обусловлено низкими значениями АД в группах: преобладание АГ 1 степени.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЦАД, кфСПВ, AASI, ASI, PWV<sub>ao</sub> – прямые и косвенные показатели артериальной ригидности – взаимосвязаны с наличием АГ у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. В связи с этим данные показатели являются потенциальными маркерами поражения органов-мишеней при АГ, что требует дальнейшего изучения. Наиболее приемлемыми методами выявления поражения органов-мишеней у женщин, страдающих артериальной гипертензией, являются СМАД с определением среднесуточных показателей артериальной ригидности и ультразвуковой доплеровский метод, позволяющий получить кфСПВ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Stachenfeld, NS. Hormonal changes during menopause and the impact on fluid regulation. *Reproductive Sciences*. 2014;21(5):555-561. <https://doi.org/10.1177/1933719113518992>
2. Candela J., Wang R., White C. Microvascular Endothelial Dysfunction in Obesity Is Driven by Macrophage-Dependent Hydrogen Sulfide Depletion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(5):889-899. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309138>
3. Bateman BT., Shaw KM., Kuklina EV. et al. Hypertension in Women of Reproductive Age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One*. 2012;7(4):1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036171>

**Таблица 3. Показатели артериальной ригидности и суточной динамики ЦАД у женщин 2-й и 3-й групп с наличием и без артериальной гипертензии**

**Table 3. Indicators of arterial stiffness and daily dynamics of central aortic pressure in women of the 2nd and 3rd groups with and without arterial hypertension**

Показатель	АГ (n=38)	Без АГ (n=71)	Дисперсионный анализ ANOVA p
кфСПВ	13,1±4,9	10,7±3,7	0,007
PWV <sub>ao</sub>	10,1±1	8,4±1,4	<<0,001
ASI	151,4±21,2	133,7±15,3	<<0,001
AASI	0,27±0,18	0,4±0,23	0,005
CAVI <sub>ao</sub>	21,4±4,1	18,1±5,8	0,006
RWTT	123,5±9,3	128,6±11,9	0,03
(dp/dt) <sub>max</sub>	581,5±157	485,7±97,4	0,0002
ПАД	51,3±10,1	41,6±6,2	<<0,001
САД <sub>ao</sub>	128,6±8,8	108,4±7,1	<<0,001
ДАД <sub>ao</sub>	89,7±6	76±5,8	<<0,001
ПАД <sub>ao</sub>	51±9,7	41,9±5,8	<<0,001
ИДП	113,4±16,7	91,9±15,2	<<0,001
CAVI	7,3±1,2	7,04±0,95	0,16

Примечание/Note: p – уровень достоверности (the level of confidence);

ABI – лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial index); AASI – амбулаторный индекс ригидности сосудов (ambulatory arterial stiffness index); PWV<sub>ao</sub> – среднесуточная скорость пульсовой волны в аорте (average daily aortic pulse wave velocity); RWTT – время распространения отражённой волны (reflected wave transit time); (dp/dt)<sub>max</sub> – максимальная скорость нарастания артериального давления в аорте (the maximum rate of rise of blood pressure in the aorta); CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); CAVI<sub>ao</sub> – среднесуточный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в аорте (average daily aortic cardio-ankle vascular index); ASI – индекс ригидности артерий (arterial stiffness index); кфСПВ – каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (cfPWV – carotid-femoral pulse wave velocity); ИДП – индекс двойного произведения (DPI – double product index); ПАД – пульсовое АД (PBP – pulse blood pressure); САД<sub>ao</sub> – систолическое АД в аорте (SBP<sub>ao</sub> – systolic blood pressure in the aorta); ДАД<sub>ao</sub> – диастолическое АД в аорте (DBP<sub>ao</sub> – diastolic blood pressure in the aorta).

4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
5. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC study. *Am J Hypertens*. 2016;29:1038-45. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
7. Hayashi K., Handa H., Nagasawa S. et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of Biomechanics*. 1980;13(2):175-84. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(80\)90191-8](https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90191-8)
8. Mitchell GF., Hwang SJ., Larson MG. et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2016;34(8):1528-1534. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000968>
9. Fortier C., Desjardins MP., Agharazii M. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure. *Pulse (Basel)*. 2018;5(1-4):117-124. <https://doi.org/10.1159/000480092>
10. Takahashi K., Yamamoto T., Tsuda S. et al. Coefficients in the CAVI Equation and the Comparison Between CAVI With and Without the Coefficients Using Clinical Data. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019;26(5):465-475. <https://doi.org/10.5551/jat.44834>
11. Williams B., Mancia G., Spiering W. 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. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
12. Safar ME., Asmar R., Benetos A. et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension*. 2018;72(4):796-805. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212>
13. de Mendonça GS., de Souza DF., de Alvarenga Cunha Brunelli AC. et al. Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *American Journal of Hypertension*. 2018;20(9):1285-1293. <https://doi.org/10.1111/jch.13358>
14. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):79-84. [Podzolkov V.I., Bragina A.E. Essencial'naya arterial'naya gipertenziya u zhenshchin ili zhenskaya arterial'naya gipertenziya? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(1):79-84. (In Russ.)]



\*Семенова П.А.<sup>1,2</sup>, Невзорова В.А.<sup>1</sup>, Плехова Н.Г.<sup>1</sup>, Черненко И.Н.<sup>1</sup>, Лемтюгова Э.К.<sup>1</sup>

## СОСТОЯНИЕ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России,  
ул. Острякова 2, г. Владивосток 690002, Российская Федерация;

<sup>2</sup>РЦ Владивостокской клинической больницы №1, ул. Садовая, 22, г. Владивосток 690078, Российская Федерация.

\***Ответственный автор:** Семенова Полина Александровна, аспирант института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, ул. Острякова 2, г. Владивосток 690002, Российская Федерация; врач-кардиолог, РЦ Владивостокской клинической больницы №1, ул. Садовая, 22, г. Владивосток 690078, Российская Федерация; e-mail: polina.selyukova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3632-9575  
**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., главный терапевт ДФО, директор, Институт терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: nevzorova@inbox.ru@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0117-0349  
**Плехова Наталья Геннадьевна**, д.б.н., заведующая ЦНИЛ, проф. каф. клин. лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: pl\_nat@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-8701-7213  
**Черненко Иван Николаевич**, мл. науч. сотр. ЦНИЛ, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: chernencrj2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5261-810X  
**Лемтюгова Эмилия Константиновна**, студентка 5 курса специальности 31.05.01 лечебное дело, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Российская Федерация, e-mail: emiliya77aa77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3005-6633

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить состояние мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме в зависимости от наличия и отсутствия сахарного диабета 2-го типа.

**Материал и методы:** В исследовании приняло участие 100 человек, госпитализированных в региональный сосудистый центр Владивостокской клинической больницы №1 с диагнозом острый коронарный синдром, в возрасте от 35-ти до 65-ти лет. Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев того же возраста и пола. Всем пациентам в момент поступления были выполнены исследования для диагностики острого коронарного синдрома, включая оценку содержания тропонина I, а также были определены маркер предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и мембранный потенциал митохондрий лейкоцитов крови.

**Результаты:** Установлено увеличение количества лейкоцитов с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий у пациентов при всех вариантах острого коронарного синдрома, включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. Обнаружена прямая связь между показателями повышения числа клеток с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий и содержанием тропонина I и NTproBNP в сыворотке крови при инфаркте миокарда. При нестабильной стенокардии такая же зависимость

была определена между мембранным потенциалом митохондрий и NTproBNP. При всех вариантах острого коронарного синдрома не обнаружено достоверного различия между показателями лейкоцитов с измененным мембранным потенциалом митохондрий в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.

**Заключение.** Увеличение числа лейкоцитов с нарушенным мембранным потенциалом митохондрий в крови пациентов сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса при остром коронарном синдроме. Установленная связь при инфаркте миокарда между показателями содержания таких клеток и тропонина I может рассматриваться в качестве подтверждающего факта участия клеток с дисфункцией митохондрий в развитии ишемического некроза. Обнаруженная сопряженность повышения показателей у пациентов с острым коронарным синдромом числа лейкоцитов крови с измененным мембранным потенциалом митохондрий и уровнем NTproBNP указывает на вклад митохондриальной дисфункции лейкоцитов в развитие ремоделирования миокарда независимо от клинической формы острого коронарного синдрома и от наличия сахарного диабета 2-го типа.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, мембранный потенциал митохондрий, лейкоциты крови, сахарный диабет

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

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

**Финансирование статьи.** Исследование выполнено в рамках государ-

ственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у различных этнических групп», №121051100059-9.

✉ POLINA.SELYUKOVA@GMAIL.COM

**Для цитирования:** Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Лемтюгова Э.К. Состояние мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):68-74. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-68-74>

Рукопись получена: 01.06.2023 | Рецензия получена: 13.07.2023 | Принята к публикации: 28.08.2023

© Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Лемтюгова Э.К., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Polina A. Semenova<sup>1,2</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>1</sup>, Natal'ya G. Plekhova<sup>1</sup>,  
Ivan N. Chernenko<sup>1</sup>, Emiliya K. Lemtyugova<sup>1</sup>

## THE STATE OF THE MEMBRANE POTENTIAL OF THE MITOCHONDRIA OF BLOOD LEUKOCYTES IN ACUTE CORONARY SYNDROME

<sup>1</sup>PACIFIC STATE MEDICAL UNIVERSITY, OSTRYAKOVA STR., 4, VLADIVOSTOK 690002, RUSSIAN FEDERATION;  
<sup>2</sup>RVC VLADIVOSTOK CLINICAL HOSPITAL NO. 1, SADOVAYA STR., 22, VLADIVOSTOK 690078, RUSSIAN FEDERATION

\*Corresponding author: Polina A. Semenova, postgraduate student, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Ostryakova str., 4, Vladivostok 690002, Russia; cardiologist, RVC Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Sadovaya str., 22, Vladivostok 690078, Russian Federation, e-mail: polina.selyukova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3632-9575

Vera A. Nevzorova, Cand. of Sci. (Med.), Chief Therapist of the Far Eastern Federal District, Director, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: nevzorova@inbox.ru@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Natalia G. Plekhova, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Prof. of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, General and Clinical Immunology Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: pl\_nat@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-8701-7213

Ivan Nikolaevich Chernenko, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: chernencrj2010@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5261-810X.

Emiliya K. Lemtyugova, student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation, e-mail: emiliya77aa77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3005-6633

### SUMMARY

**Purpose:** to assess the state of mitochondrial membrane potential of blood leukocytes in acute coronary syndrome (ACS) depending on the presence and absence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Material and Methods.** The study involved 100 people hospitalized at the regional vascular center (RCC) of the Vladivostok Clinical Hospital No. 1 with a diagnosis of ACS, aged 35 to 65 years. The control group consisted of 30 apparently healthy volunteers of the same age and sex. At the time of admission, all patients underwent studies for the diagnosis of ACS, including an assessment of the content of troponin I (TrI), and the marker of the precursor of the cerebral natriuretic peptide (NTproBNP) and the membrane potential of mitochondria (MPM) of blood leukocytes were determined.

**Results.** Indicators of the state MPM made it possible to assess the content of dead and living cells in the blood of the examined persons. An increase in non-viable leukocytes in the blood patients with all types of ACS, including myocardial infarction (MI) and unstable angina (UA), was established.

A direct relationship was found between the increase in the number of these cells and the content of TrI in MI and a direct relationship between it and NTproBNP both in MI and NS. In patients with ACS, no significant difference was found between the MMP values of leukocytes depending on the presence of T2DM.

**Conclusion.** An increase in the MPMP of blood leukocytes in patients accompanies the redox balance disturbance in ACS. The established relationship between MPMP indices in MI and the content of TrI can be considered as a confirming fact of the participation of cells with mitochondrial dysfunction in the development of ischemic necrosis. The found relationship between the increase in blood leukocyte MPMP in patients with ACS and the level of NTproBNP indicates a certain contribution of mitochondrial dysfunction of leukocytes to the development of myocardial remodeling, regardless of the clinical form of ACS and the presence of DM2.

**Key words:** acute coronary syndrome, mitochondrial membrane potential, blood leukocytes, diabetes mellitus

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** No conflict of interest to declare.

**Funding for the article:** The study was carried out within the framework of

the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Artificial intelligence technologies in phenotyping tissue and systemic remodeling and predicting outcomes at the stages of development of chronic non-communicable diseases in various ethnic groups", No. 121051100059-9.

✉ POLINA.SELYUKOVA@GMAIL.COM

**For citation:** Polina A. Semenova, Vera A. Nevzorova, Natal'ya G. Plekhova, Ivan N. Chernenko<sup>1</sup>, Emiliya K. Lemtyugova. The state of the membrane potential of the mitochondria of blood leukocytes in acute coronary syndrome. Eurasian heart journal. 2023;(3):68-74 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-68-74>

Received: 01.06.2023 | Revision Received: 13.07.2023 | Accepted: 28.08.2023

© Polina A. Semenova, Vera A. Nevzorova, Natal'ya G. Plekhova, Ivan N. Chernenko<sup>1</sup>, Emiliya K. Lemtyugova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) по данным Росстата РФ 2022 г. удельный вес ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 21%. В то же время в структуре смертности взрослого населения ИБС остается несомненным лидером, фигурируя среди основных причин в 54% случаев. При этом доля острого инфаркта миокарда среди причин смерти составляет около 6% [1]. Иными словами, ведущая роль в сохранении устойчивой значимости БСК в показателях смертности населения РФ и не достижения целевых показателей продолжительности жизни, установленных Национальными проектами (госпрограмма РФ «Развитие здравоохранения» 2018-2025 гг. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 г №1640) принадлежит именно хроническим формам ИБС в манифестации, в которых большое значение имеют острые коронарные события (ОКС) [2,3]. Действительно, различные формы ОКС остаются наиболее частой формой дебюта ИБС, причиной повторных госпитализаций, развития ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), итогом которого является развитие сердечной недостаточности как в РФ, так и в странах Евросоюза (регистр ESC EORP CIGD-LT, 2022 г.) [4].

Современный взгляд на возникновение и непрерывность сердечно-сосудистого континуума предполагает получение новых знаний в области механизмов меж- и внутриклеточных взаимодействий, в которых особое место принадлежит изучению процессов митохондриального биогенеза. Известна высокая чувствительность митохондрий к развитию окислительного стресса и процессам ишемии-реперфузии, типичных для развития ОКС [5]. Вызывает интерес оценка митохондриальной дисфункции, как маркера сердечно-сосудистого «старения» у пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), распространение которого среди взрослого населения приобретает характер пандемии. Известно, что патологические эффекты СД проявляются окислительным стрессом, при котором на внутриклеточном уровне основной мишенью являются митохондрии, так как основным субстратом для ферментов цикла Кребса является глюкоза. В условиях недостатка глюкозы метаболизм митохондрий изменяется и протекает по пути  $\beta$ -окисления жирных кислот [6]. Одним из перспективных методов оценки дисфункции лейкоцитов крови является мониторинг изменения мембранного потенциала митохондрий (МПМ) [7]. Оценка этого показателя у пациентов с различными формами ОКС в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа может быть рассмотрена в качестве перспективного подхода для построения моделей течения ОКС и разработки оптимизированных мер профилактики процессов сердечно-сосудистого ремоделирования в его исходе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 100 человек, госпитализированных в региональный сосудистый центр (РСЦ) Владивостокской клинической больницы №1 с диагнозом ОКС, в возрасте от 35-ти до 65-ти лет. Основными критериями включения в исследование были впервые установленный диагноз инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST)/ ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) или нестабильной стенокардии (НС) с длительностью течения СД 2-го типа менее 5 лет или без него. Критериями исключения служили пациенты с установленным диагнозом СД 2-го типа более 5 лет (ввиду развития осложнений по прошествии 5 и более лет от начала заболевания – ретинопатия, ангиопатии различных локализаций, поражение органов-мишеней [8]), СД 1-го типа, наличием в анамнезе ра-

нее перенесенного ОКС и/или ОНМК и/или вмешательства на коронарных артериях в прошлом, документированной хронической болезнью почек IV стадии и более, поражением периферических артерий, онкологическими заболеваниями различной давности и тяжелыми заболеваниями печени.

Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой обследованных по возрасту и основным антропометрическим показателям. Все участники исследования подписали информированное согласие, разрешающее использование анонимно собранных данных. Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 17 от 15 марта 2021 г.).

Всем пациентам были выполнены лабораторно-инструментальные методы диагностики, использующиеся при ОКС [9], ЭКГ, ЭХОКГ, коронарную ангиографию (КАГ), а также в первые часы поступления в стационар определены количественный анализ тропонина I (TnI) и натрийуретический пептид (NTproBNP) с использованием аппарата AQT90 FLEX.

Забор крови для оценки МПМ лейкоцитов крови выполнялся утром натощак в первые сутки поступления в стационар с помощью вакуумных систем кубитального доступа в пробирики, содержащие этилендиаминуксусную кислоту. Лейкоциты выделяли путем центрифугирования в течение 30 мин при 1800 об/мин, отбирали образовавшийся при центрифугировании слой клеток и удаляли эритроциты лизирующим раствором. Полученные клетки дважды отмывали раствором Версена центрифугируя при 1800 об./мин. и доводили концентрацию до  $5 \times 10^5$  кл/мл. Для определения МПМ в суспензию клеток вносили 50 мкл раствора катионного липофильного красителя JC-10 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'- тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) (Vector Dikcenson, USA). Процентное содержание флуоресцирующих клеток со сниженным потенциалом митохондриальной мембраны ( $\Delta\psi$ ) определяли с помощью проточного лазерного цитофлуориметра MACSQuant® Analyzer 10 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) при возбуждающем свечении длиной волны 520 и 570 нм. Обработку данных проводили, используя программу MACSQuality™ Software v/2/5 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Также просматривали под флуоресцентным микроскопом Axio Scope A1 (ZEISS, Германия) с иллюминатором Colibri 2 (ZEISS, Германия), оснащенном цифровой камерой с интерфейсом C-mount Olympus UC90 (Olympus, Япония).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы StatTech v. 2.7.1. Категориальные данные описывали с применением абсолютных значений и процентных долей, количественные показатели — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Направление и тесноту корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Критическое значение уровня статистически значимых различий ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от варианта ОКС (ИМпST, ИМбпST и НС), а также в каждой из подгрупп были выделены пациенты с СД 2-го типа. Результаты клинического обследования пациентов и группы контроля представлены таблице 1.

Пациенты и здоровые лица не имели достоверных различий по полу, возрасту и ИМТ ( $p > 0,05$ ). Как следует из данных табли-

цы 1, в подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от клинической формы ОКС установлено, что пациенты с СД 2-го типа в каждой из подгрупп были старше (при  $p < 0,009$ ;  $p_2=0,012$ ;  $p_3 < 0,001$ , соответственно) и в них преобладали женщины (соответственно  $p=0,008$ ; 58,3%,  $p=0,041$   $p=0,032$ ). При анализе показателей САД, ДАД и ЧСС здоровых добровольцев и пациентов с ОКС статистически значимых различий не установлено.

Для оценки состояния клеток используется липофильный катионный краситель JC-10, который проникает в матрикс митохондрий через мембраны с неизменным потенциалом, где используется в качестве субстрата для ферментов кислород зависимой системы, в результате этой реакции образуются J-агрегаты. В клетках, в которых МПМ изменен при воздействии различных стимулов, например, вследствие старения митохондрий, повреждения мембраны при нарушении окислительно-восстановительного потенциала, J-агрегаты не образуются. Флуоресцентное исследование содержания мономерной

и агрегированной формы красителя в лейкоцитах позволяет оценить количество клеток с измененным и неизменным МПМ. Нами было изучено содержание флуоресцирующих лейкоцитов крови у всех обследуемых лиц при длине волны  $\lambda=590$  нм (желто-оранжевое свечение, указывающее на клетки с неизменным МПМ, рис. 1а) и при  $\lambda=470$  нм (зеленое свечение, указывающее на клетки с нарушенным МПМ, рис. 1б, 1в). Показатели выражали в процентах от общего числа подсчитанных клеток. В крови здоровых лиц количество клеток с неизменным МПМ составило 58% [49; 64]. У пациентов с ОКС без СД 2-го типа обнаружилось значимое снижение числа таких клеток до 35% [28; 41] ( $p < 0,01$ ), а при его наличии до 26,05% [25; 36] ( $p < 0,01$ , рис. 1г). Различия между числом клеток с неизменным МПМ у пациентов с ОКС в зависимости от наличия СД 2-го типа недостоверны ( $p > 0,05$ ). Также не отмечалось достоверных различий между показателями для пациентов при ранжировке соответственно вариантам ОКС (табл. 2).

**Таблица 1. Результаты клинического обследования пациентов с ОКС и группы контроля**

**Table 1. Results of clinical examination of patients with ACS and control groups**

Показатель	Здоровые лица (n=30)	Общая группа обследуемых с ОКС (n=100)					
		ИМнST		ИМбнST		НС	
		СД- (n=18)	СД+ (n=19)	СД- (n=15)	СД+ (n=12)	СД- (n=18)	СД+ (n=18)
Возраст, лет	58 [43; 62]	56 [50; 63]	61 [56; 64] $p_1=0,009$	58 [50; 64]	63 [59; 64] $p_2=0,012$	57 [52; 65]	60 [57; 65] $p_3 < 0,001$
Женщины, %	51,6	17,6	68,8 $p_1=0,008$	13,4	58,3 $p_2=0,041$	16,7	36,4 $p_3=0,032$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25 [23; 27]	24 [23; 25]	27 [24; 35]	25 [24; 28]	26 [23; 32]	24 [23; 26]	26 [23; 29]
САД, мм рт. ст.	115 [110; 124]	130 [120; 138]	130 [120; 138]	129 [119; 137]	135 [126; 140]	134 [127; 140]	133 [126; 140]
ДАД, мм рт. ст.	70 [65; 75]	76 [70; 85]	75 [70; 80]	74 [68; 85]	78 [70; 86]	75 [70; 85]	70 [65; 75]
ЧСС, уд/мин	66 [60; 74]	66 [62; 70]	70 [64; 75]	66 [62; 71]	72 [66; 78]	69 [65; 73]	68 [64; 73]

*Примечание/Note:* ИМТ — индекс массы тела (BMI — body mass index); САД — систолическое артериальное давление (SBP — systolic blood pressure), ДАД — диастолическое артериальное давление (DBP — diastolic blood pressure), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate);

$p_1$  — при сравнении показателей подгруппы пациентов с ИМнST без СД 2-го типа и подгруппы с ИМнST с СД 2-го типа ( $p_1$  — when comparing the indicators of a subgroup of patients with STeMI without DM2 and a subgroup with STeMI with DM2);  $p_2$  — при сравнении показателей подгруппы пациентов с ИМбнST без СД 2-го типа и подгруппы с ИМбнST с СД 2-го типа ( $p_2$  — when comparing the indicators of a subgroup of patients with STEMI without DM2 and a subgroup with STEMI with DM2);  $p_3$  — при сравнении показателей подгруппы пациентов с НС без СД 2-го типа и подгруппы с НС с СД 2-го типа ( $p_3$  — when comparing the indicators of a subgroup of patients with NS without DM2 and a subgroup with NS with DM2)

**Таблица 2. Количество лейкоцитов крови обследованных лиц с неизменным и измененным МПМ.**

**Table 2. Assessment of blood leukocytes in the persons with unchanged and changed MPM**

Группы обследуемых лиц	Количество клеток с неизменным МПМ, %	Количество клеток с измененным МПМ, %
Здоровые лица	58 [49; 64]	43 [38; 51]
ИМнST	39 [27; 45] $p_1 < 0,001$	61 [55; 73] $p_2 < 0,001$
ИМбнST	39 [21; 44] $p_1 < 0,001$	61 [56; 79] $p_2 < 0,001$
НС	40 [25; 48] $p_1 < 0,001$	60 [52; 75] $p_2 < 0,001$

*Примечание/Note:*  $p_1$  — при сравнении показателей клеток с неизменным МПМ (%) подгрупп пациентов с ОКС и здоровых лиц ( $p_1$  — when comparing the parameters of cells with unchanged MMP (%) of subgroups of patients with ACS and healthy individuals);  $p_2$  — при сравнении показателей клеток с измененным МПМ (%) подгрупп пациентов с ОКС и здоровых лиц ( $p_2$  — when comparing the parameters of cells with changed MMP (%) of subgroups of patients with ACS and healthy individuals)

Учитывая предполагаемую связь между показателями клеток с измененным и неизменным МПМ и маркерами некроза миокарда нами были поведены соответствующие вычисления между этим индикатором и содержанием ТрI для пациентов с ИМ (рис. 2).

Согласно полученным данным, обнаружена достоверная прямая зависимость между показателями уровня ТрI и количеством клеток с измененным МПМ при ИМ. Так при повышении числа клеток с измененным МПМ на 1 % прогнозируется повышение содержания ТрI на 0,238 нг/мл ( $\rho=0,8$ ,  $p < 0,001$ ).

В отличие от содержания ТрI, которое ожидается значимо увеличивается при инфаркте миокарда, нами установлено повышение NTproBNP, хотя NTproBNP не является маркером диагностики ОКС, нами установлено его повышение у всех пациентов в сравнении с контрольной группой. Так, у здоровых лиц содержание NTproBNP < 70 нг/л (повышенное содержание определено с уровня 125 нг/л), у пациентов с ИС среднее содержание NTproBNP в подгруппе – 586 нг/л, у пациентов с ИМnST – 5574 нг/л, и у пациентов с ИМбnST – 3665 нг/л, при  $p > 0,001$  во всех случаях.

Исходя из предположения о возможном вкладе дисфункции митохондрий лейкоцитов крови в последующее развитие сердечно-сосудистого ремоделирования ЛЖ при ОКС, прослежена связь между показателями числа клеток с измененным МПМ и содержанием NTproBNP у пациентов с различными формами ОКС (рис. 3).

Установлена тесная прямая связь между содержанием NTproBNP и количеством клеток с измененным МПМ вне зависимости от варианта ОКС (ИМnST, ИМбnST и ИС). Таким образом, при увеличении числа клеток с измененным МПМ на 1% прогнозируется нарастание NTproBNP на 145,664 нг/мл ( $\rho=0,7$ ,  $p < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям митохондрии являются парасимбиотическими органеллами с собственной ДНК, метаболомом, транскриптомом и протеомом, образующими взаимосвязанную внутриклеточную сеть, обладающую высокой пластичностью и одновременно крайне зависимую от постоянной доступности кислорода [10]. Внутренняя мембрана митохондрий образует кристы, содержащие важные макромолекулярные комплексы, например, такие как система окислительного фосфорилирования. Она практически непроницаема для большинства ионов и молекул и проникновение через нее протонов регулируется МПМ, который также оказывает влияние на преобразования АДФ в АТФ с участием АТФ-синтазы [11]. Соответственно, непроницаемость и изменения МПМ являются решающими критериями адекватного функционирования клеточной органеллы [12], а непрерывная выработка АТФ имеет ведущее значение для адекватного функционирования кардиомиоцитов, позволяя им восполнять энергетические потребности при реализации их сократительной способностью [13]. В условиях ишемии повышается образование активных форм кислорода (АФК), высокореактивные неспаренные электроны которых приводят к повреждению тканей и последующему апоптозу [14]. При ишемии и гибели кардиомиоцитов в результате системного воспаления при ОКС нарушается последовательность переноса электронов в митохондриях, в следствие чего наблюдается снижение МПМ и нарастание концентрации ионов водорода в межмембранном пространстве митохондрий с участием лейкоцитов крови. Существует мнение, что даже незначительное снижение синтеза АТФ может привести к фатальным последствиям для сердечной функции [15].

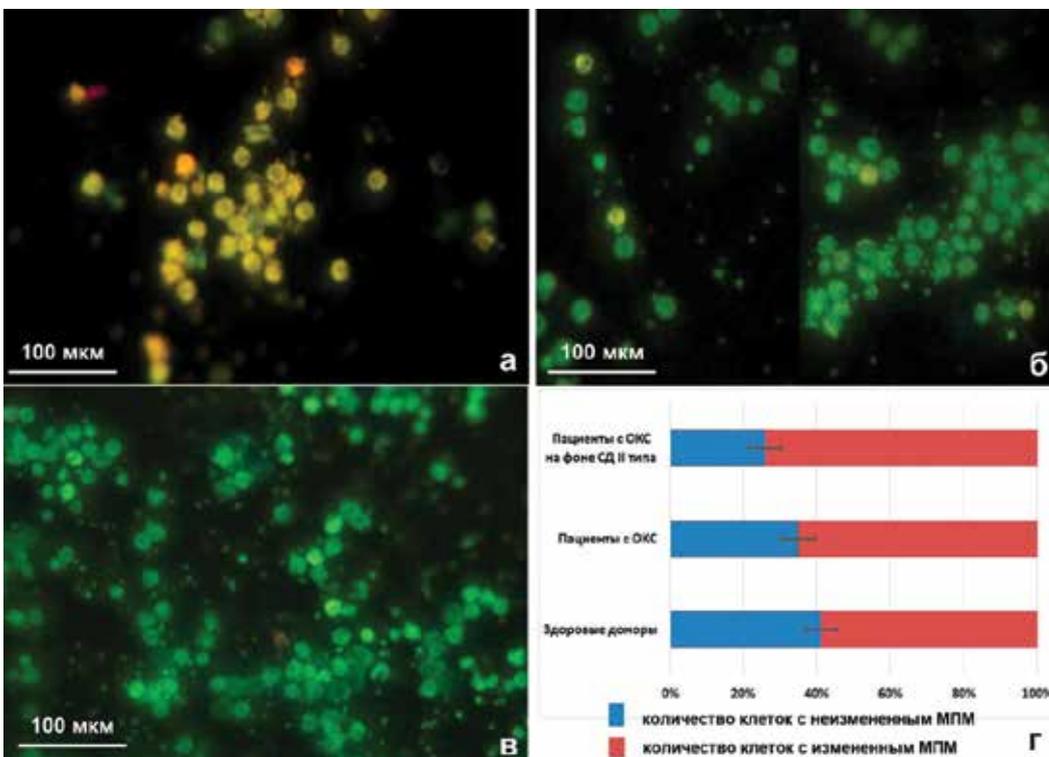
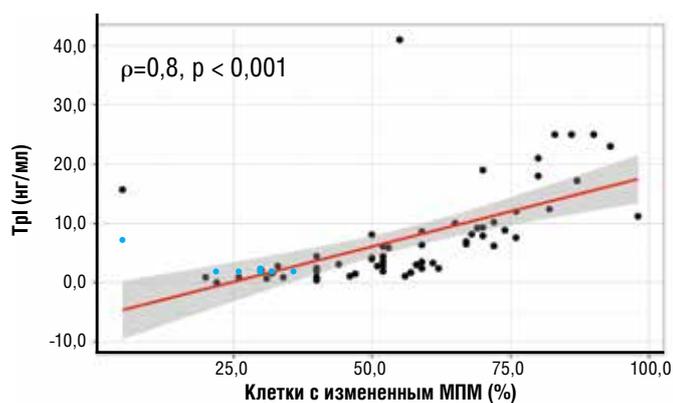


Рисунок 1. Лейкоциты крови здоровых добровольцев (а), пациентов с инфарктом миокарда (б) и с нестабильной стенокардией (в). Красная стрелка – клетки с неизменным МПМ, желтая – с измененным. Флуоресцентная микроскопия при длинах волн возбуждения 470 нм и 590 нм. Диаграмма показателя количества лейкоцитов, данные проточной цитофлуориметрии (г)

Figure 1. Blood leukocytes of healthy volunteers (a), patients with myocardial infarction (b) and those with unstable angina (c). Red arrow – cells with unchanged MMP, yellow – with changed. Fluorescence microscopy at 470 nm and 590 nm excitation wavelengths. Diagram of the indicator of the number of leukocytes, flow cytometry data (d)

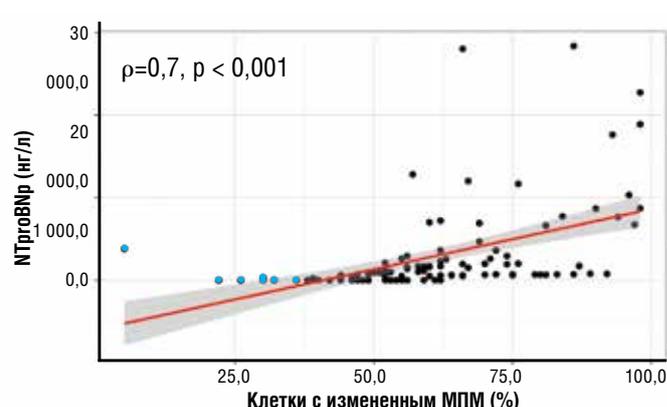


**Рисунок 2.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания TrI (ось ординат, нг/мл) от количества клеток с измененным МПМ (ось абсцисс, %) у пациентов с ИМ

**Figure 2.** A graph of the regression function characterizing the dependence of TrI content in ng/ml (ordinate axis) on cells with changed MMP in % (abscissa axis) in patients with MI

В представленном исследовании было оценено состояние МПМ лейкоцитов крови у пациентов с ОКС в зависимости от его формы и с учетом наличия или отсутствия СД 2-го типа. Практически отсутствуют публикации об изучении МПМ этих клеток у пациентов с ОКС, есть единичные сообщения о наличии связи между показателями поврежденности митохондрий и ишемией головного мозга. У таких пациентов прослеживалось снижение количества клеток с неизменным МПМ, с последующим прогрессированием митохондриальной дисфункции и к необратимому повреждению головного мозга. Полученные нами результаты согласуются в определенной мере с исследованиями, указывающими на связь между развитием ишемии головного мозга и снижением количества лейкоцитов крови с неизменным МПМ [16]. У всех пациентов с ОКС, как с ИМ, так и с НС выявлено увеличение таких клеток, что указывает на снижение адаптационного ресурса митохондрий при ишемии в связи с развитием сердечно-сосудистых катастроф (ССК) и позволяет рассматривать снижение МПМ в качестве маркера нестабильности течения атеросклеротической болезни, в том числе при НС, при отсутствии маркера некроза миокарда.

У пациентов с ИМ выявлена ожидаемая тесная связь между



**Рисунок 3.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания NTproBNP (ось ординат, нг/мл) от количества клеток с измененным МПМ (ось абсцисс, %) у пациентов с ОКС

**Figure 3.** A graph of the regression function characterizing the dependence of the NTproBNP content in ng/ml (ordinate axis) on cells with changed MMP in % (abscissa axis) in patients with ACS

уровнем TrI и количеством клеток с измененным МПМ, что свидетельствует о нарушении полноценного функционирования митохондрий при ССК. Установлена прямая связь между содержанием NTproBNP и количеством клеток с измененным МПМ у пациентов с ОКС, что указывает на вклад митохондриального дисбаланса лейкоцитов крови в развитие ремоделирования миокарда при ОКС.

Мы не получили статистически значимых различий между показателями МПМ лейкоцитов крови при анализе всех подгрупп пациентов с ОКС в зависимости от наличия либо отсутствия с СД 2-го типа. Возможно, это связано с условиями включения пациентов в исследование, ориентированными на лиц с недавним анамнезом СД 2-го типа либо его манифестными формами при ОКС. Для оценки возможных различий в формировании процессов ремоделирования миокарда у лиц, перенесших ОКС в зависимости от МПМ лейкоцитов в дебюте заболевания, планируется последующее наблюдение за пациентами.

В последующем наблюдении за пациентами планируется установление вариантов дисфункций ЛЖ и их связь с показателями МПМ лейкоцитов крови.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Rosstat. 2022;(P76 M):104-105. [Russian statistical yearbook. 2022: Stat.coll/Rosstat. 2022;(P76 M):104-105. (in Russ.)]
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М., Саидова М.А., Голицын С.П., Гупало Е.М., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Сафиуллина А.А., Терещенко А.С., Стукалова О.В. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(3):6-76. [Sergej N. Tereshchenko, Igor V. ZHirov, Tat'yana M. Uskach, Marina A. Saidova, Sergej P. Golitsyn, Elena M. Gupalo, Svetlana N. Nasonova, Oleg Yu. Narusov, Alfiya A. Safiullina, Andrej S. Tereshchenko, Olga V. Stukalova. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ The National Society of Heart Failure and Myocardial disease (NSHFMD) Guidelines for the diagnosis and and treatment of chronic heart failure (2020). Eurasian heart journal. 2020;(3):6-76 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-6-76>
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;(392):1736-1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the american heart association. *Circulation* 2017;(35):146-603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
5. Vanden Hoek TL, Li C, Shao Z, Schumacker PT, Becker LB. Significant levels of oxidants are generated by isolated cardiomyocytes during ischemia prior to reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;(29):2571-83. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0497>
6. Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Dubinin MV. Diabetes Mellitus, Mitochondrial Dysfunction and Ca2+-Dependent Permeability Transition Pore. *Int J Mol Sci* 2020;Vol. 21(18):6559. <https://doi.org/10.3390/ijms21186559>
7. Sakamuru S, Zhao J, Attene-Ramos MS, Xia M. Mitochondrial Membrane Potential Assay. *Methods Mol Biol*. 2022;(2474):11-19. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2213-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2213-1_2)
8. Cosentino F, Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J.,

- Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3839. [Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3839>
9. Хлудеева Е.А., Фомин И.М., Семеникова Д.В., Раповка Т.Г., Тулаева Н.С., Дробитько Е.В., Шитикова А.А и совт. Оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(4):95-98. [Elena A. Khludeeva, Ilya M. Fomin, Dina V. Semenikova, Tat'yana G. Rapovka, Natalia S. Tulaeva, Yelizaveta V. Drobit'ko, Anna A. Shitikova, et al. Provision of medical care to patients with acute coronary syndrome in the Primorye Territory. *Pacific Medical Journal*. 2017;(4):95-98 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.95-98>
  10. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;(15):634-646. <https://doi.org/10.1038/nrm3877>
  11. Chance B. & Williams G. R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. in *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* (John Wiley & Sons, Ltd, 1956):65-134. <https://doi.org/10.1002/9780470122624.ch2>
  12. Zhou B. & Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J. Clin. Invest* 2018;(128):716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
  13. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature* 1961;(191):144-148.
  14. Halliwell B. & Gutteridge J. M. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990(186):1-85. <https://doi.org/10.1038/191144a0>
  15. Zhou B. & Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J. Clin. Invest* 2018(128):3716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
  16. M Wu, G Yiang, W Liao et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury *Cell Physiol Biochem* 2018(46):1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>



Кучмин А.Н., \*Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В.

## ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ (АМЛОДИПИН, ПЕРИНДОПРИЛ, АТОРВАСТАТИН) В ФОКУСЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

<sup>1</sup>ФГБ ВОЕННОЕ ОУВО «ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, УЛИЦА АКАДЕМИКА ЛЕБЕДЕВА, Д. 6, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 194044, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

\***Ответственный автор:** Окишева Елена Андреевна, Свеклина Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА имени С.М. Кирова; почтовый адрес: Суворовский пр., 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация, e-mail: Sveklinats@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9546-7049

**Кучмин Алексей Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID:0000-0003-2888-9625

**Октысюк Полина Дмитриевна**, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1956-2110

**Речкалова Алина Игоревна**, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3542-9013

**Коняев Владислав Вячеславович**, слушатель 5 курса, ВМедА имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-8347-2286

### РЕЗЮМЕ

В обзоре отражены современные представления о значении комбинации антигипертензивного препарата на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагониста медленных кальциевых каналов и селективного конкурентного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Обозначены сферы возможного клинического применения данной комбинации с учетом особенностей сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Приведены основные положения клинической фармакологии препаратов раз-

личных поколений и их роль в реальной клинической практике. В обзоре сделан акцент на фиксированную комбинацию амлодипина, аторвастатина, периндоприла. В краткой форме приводятся данные рандомизированных клинических и обсервационных исследований, в которых изучались эффективность его основных составляющих. Сфокусировано внимание на кардиопротективных свойствах всех компонентов и профиля безопасности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, комбинация препаратов, кардиоваскулярная терапия.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование статьи.** Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

✉ SVEKLINATS@MAIL.RU

**Для цитирования:** Кучмин А.Н., Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В. Фиксированная комбинация (амлодипин, периндоприл, аторвастатин) в фокусе кардиоваскулярной эффективности и безопасности. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):76-80. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-76-80>

Рукопись получена: 03.07.2023 | Рецензия получена: 11.07.2023 | Принята к публикации: 20.07.2023

© Кучмин А.Н., Свеклина Т.С., Октысюк П.Д., Речкалова А.И., Коняев В.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Alexey N. Kuchmin, \*Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev

## FIXED TRIPLE COMBINATION OF AMLODIPINE, PERINDOPRIL AND ATORVASTATIN IN THE FOCUS OF CARDIOVASCULAR EFFECTIVENESS AND SAFETY

<sup>1</sup>S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY,  
6 AKADEMIKA LEBEDEVA STR., SAINT PETERSBURG 194044, RUSSIAN FEDERATION

**\*Corresponding author: Tatiana S. Sveklina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Internal diseases propedeutics, S.M. Kirov Military Medical Academy, mailing address: Suворovskiy pr., 63 a, Saint Petersburg 191124, Russian Federation, e-mail: Sveklinats@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9546-7049  
**Alexey N. Kuchmin**, Dr. of Sci. (Med.), Head and Professor Department of propedeutics of internal diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, ORCID: 0000-0003-2888-9625  
**Polina Dmitrievna Oktysyuk**, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1956-2110  
**Rechkalova Alina Igorevna**, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3542-9013  
**Vladislav Vyacheslavovich Konyaev**, 5th year student, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg 194044, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-8347-2286

### SUMMARY

The review outlines modern concepts of the relevance of fixed-dose combination therapy comprising angiotensin-converting enzyme inhibitor and dihydropyridine calcium channel antagonist as an antihypertensive component with the HMG-CoA reductase inhibitor when treating hypertensive patients. We have identified the realms of its possible clinical use taking into consideration the comorbidity peculiarities. In addition, we provide main features of the current drugs' clinical pharmacodynamics and outline their role in real clinical practice. Nevertheless the emphasis was

placed on the modern single-pill combination of amlodipin, atorvastatin and perindopril. We concisely report the results data collected from the large, randomized, double-blind major clinical trials regarding the effectiveness of single pill combination of amlodipine, atorvastatin and perindopril, primary focusing on their cardioprotective features and overall safety profile.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular diseases, combination of drugs, cardiovascular therapy

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**Funding for the article.** The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and commercial organizations.

✉ SVEKLINATS@MAIL.RU

**For citation:** Alexey N. Kuchmin, Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev. Fixed triple combination of amlodipine, perindopril and atorvastatin in the focus of cardiovascular effectiveness and safety. Eurasian heart journal. 2023;(3):76-80 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-76-80>

**Received:** 03.07.2023 | **Revision Received:** 11.07.2023 | **Accepted:** 20.07.2023

© Alexey N. Kuchmin, Tatiana S. Sveklina, Polina D. Oktysyuk, Alina I. Rechkalova, Vladislav V. Konyaev, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемии являются ведущими по распространенности факторами сердечно-сосудистого риска, приводящими к формированию атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание не только в 8 раз потенцирует риск ишемического инсульта, но и в 11 раз повышает риск развития сердечно-сосудистой смерти. Внедрение в практику фиксированных комбинаций антигипертензивных и липидснижающих препаратов в рамках первичной и вторичной профилактики позволяет значительно улучшить не только приверженность пациентов к медикаментозной терапии, но и расширить спектр ее направленности [1].

## Патофизиологическое обоснование применения периндоприла и амлодипина

Препаратами первой линии при лечении АГ являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК) – блокаторы медленных кальциевых каналов и тиазидные (тиазидоподобные) диуретики. К числу показаний, определяющих приоритет (I класс рекомендаций) назначения комбинации ИАПФ с АК в случае коморбидности, относятся стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), подагра, сахарный диабет (СД), а также субклинический и симптомный атеросклероз любого бассейна [2]. Комбинацию с АК следует также рассмотреть в случае гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), при метаболическом синдроме, изолированной систолической АГ у лиц пожилого возраста.

Периндоприл, как наиболее исследованный ИАПФ, потенциальные кардиопротективные и ангиопротективные эффекты оказывает за счет антиапоптотического действия на эндотелиоциты. Снижение скорости деградации брадикинина и простаглицина стимулирует высвобождение оксида азота, а подавление активности стимулируемой ангиотензином II симпатно-адреналовой системы уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет регрессии ГЛЖ [3]. Ангиопротекторный эффект оригинального периндоприла был ярко продемонстрирован в исследованиях EUROPA, PERFECT, где оценивали в течение 3-х лет его влияние на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных стабильной ИБС без клинических признаков ХСН. Среди испытуемых, принимавших 8 мг/сут, было выявлено значительное улучшение в функциональном состоянии эндотелия плечевой артерии. Гипотензивное действие продемонстрировало исследование ПРИВИЛЕГИЯ, в котором периндоприл показал большую эффективность как по скорости снижения систолического и диастолического АД, так и по частоте достижения целевых значений АД в сравнении с эналаприлом. Положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию описывает исследование PERTINENT (субисследование EUROPA). В результате годовой терапии периндоприлом в дозе 8 мг/сут у пациентов с ИБС наблюдали не только значимое повышение уровня брадикинина (15%), но и снижение уровня АТII на 27%, экспрессии и активности NO-синтазы – на 19% и 27% соответственно, а также уменьшение скорости апоптоза эндотелия на треть [4].

В свою очередь, амлодипин, как главный представитель БКК, в лечении АГ обладает широким спектром клинических эффектов, выходящих за рамки гипотензивного воздействия. Об этом свидетельствуют результаты таких исследовательских проектов, как VHAS, INSIGHT, NORDIL ACTION, PREVENT, CAMELOT, ELSA [5] и ряд крупных рандомизированных клинических исследований (ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH). Механизм действия препарата направлен на уменьшение пост-

нагрузки на сердце за счёт его периферического вазодилатирующего эффекта, сопровождающегося падением уровня системного сопротивления. Стимуляция синтеза эндотелиального оксида азота (eNO) позволяет не только снизить сопротивление коронарных артерий, но и предупредить их спазм, тем самым улучшить перфузию миокарда при ишемии. Плейотропные эффекты амлодипина позволяют использовать его в качестве антиатеросклеротического и органопротективного средства. Препарат существенно подавляет атерогенез, способствует улучшению коронарного кровообращения, стабилизации артериального давления (АД). Вазодилатирующий и, как следствие, кардиопротективный эффект препарата опосредован как амплификацией выработки eNO, так и прямой стимуляцией гладких миоцитов сосудов. Это значительно улучшает коронарный кровоток и препятствует развитию ишемии. Так, в ходе эксперимента на открытом собачьем сердце с лигированием передней нисходящей коронарной артерии для 50% регрессии кровотока, введение минимальной дозы амлодипина увеличило концентрацию аденозина в крови и суммарную фракцию нитратов/нитритов, что сопровождалось усилением коронарного кровотока [6]. Защитный эффект амлодипина изучали и на изолированных перфузированных кровью кошачьих сердцах, подвергнутых глобальной ишемии на 60 минут с последующей реперфузией на 60 минут. Отслеживались изменения давления в левом желудочке, вызванные ишемией, и осложнения. В 11 контрольных сердцах и 7 сердцах, получавших медикаментозную терапию, амлодипин вызывал значительное снижение потребления кислорода миокардом и коронарное сосудистое сопротивление, оцениваемое по изменениям перфузионного давления. Восстановление сократительной функции через 60 минут после реперфузии значительно улучшилось в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с контрольной группой, и наблюдалось лучшее поддержание концентрации  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $K^+$  в тканях [7].

Эффективность комбинации (периндоприл 5 мг + амлодипин 10 мг), а именно влияния антигипертензивной составляющей на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра оценивали в исследовании ASCOT-BPLA. У пациентов с АГ и неэффективной предшествующей антигипертензивной терапией отмечено положительное влияние фиксированной комбинации (ФК) амлодипина и периндоприла на ремоделированный левый желудочек. Препарат не оказывал влияния на липидный и углеводный обмен. У пациентов до начала лечения были выявлены структурные и функциональные изменения в артериях разного калибра. В течение 12-месячной терапии ФК амлодипина и периндоприла оказывал положительное влияние на функцию эндотелия, обладающую большой прогностической значимостью в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний: прирост концентрации эндотелиального NO составил 0,3 ( $p < 0,00005$ ). Рассматривая эффект терапии ФК амлодипина и периндоприла на уровне сосудов крупного калибра, стоит отметить увеличение сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ( $p < 0,00005$ ), что свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий зависимой вазодилатации [8].

В субисследовании ASCOT-CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) была отмечена особенность комбинации периндоприла с амлодипином с точки зрения влияния на центральное АД, повышение которого увеличивает риск инсульта, ишемии миокарда и ГЛЖ.

При оценке эффективности дополнительного назначения периндоприла к долгосрочной монотерапии БКК (амлоди-

пин) в ходе исследования EUROPA были получены следующие эффекты: почти двукратное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, а также количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 54% и частоты инфаркта миокарда – на 28%. Данные исследования подтверждают большую выраженность медикаментозного эффекта при сочетании периндоприла и амлодипина по сравнению с монотерапией [8].

### Гиполипидемическая терапия у пациентов с АГ

Всецело доказана атерогенез инициирующая роль дислипидемии, характеризующаяся накоплением холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также аполипопротеин В (АпоВ)-содержащих липопротеинов в стенке артериальных сосудов у пациентов с АГ. Конкурентное угнетение ГМГ-КоА-редуктазы, главного фермента лимитирующего этапа биосинтеза ХС, является точкой приложения действия статинов. Возникающее на фоне снижения концентрации эндогенного ХС, компенсаторное увеличение экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов стимулирует печеночный захват последних, тем самым снижая плазменный уровень ХС ЛПНП [9]. Тем не менее, кардиопротективное действие настоящих препаратов не ограничено их депрессорным влиянием на уровни ЛПНП. Так, к плейотропным эффектам статинов относят не только антиоксидантное и противовоспалительное, но и ангиопротективное действие, реализующееся посредством их антитромботической активности и способности корректировать функцию эндотелиоцитов, тем самым предотвращая ишемию [10].

Фармакодинамика антиоксидантного и противовоспалительного эффектов статинов изучена достаточно подробно. Блокада NADPH оксидазы значительно снижает содержание ROS, препятствуя становлению апоптоз индуцирующего TXNIP/Nlrp3 биохимического каскада. В свою очередь, подавление PRC/NF-κB сигнального пути снижает выраженность экспрессии VCAM 1 и выработку провоспалительных цитокинов и триггеров адгезии активированных лейкоцитов, а способность ингибировать секрецию MMPs-1, -2, -3, -9 гладких миоцитов и макрофагов стабилизирует атеросклеротические бляшки, снижая частоту эпизодов острого нарушения коронарного и церебрального кровотока [11]. Так, в соответствии с результатами исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) среди 10305 пациентов, регулярно получавших 10 мг аторвастатина в сравнении с группой плацебо, общее количество кардиоваскулярных эпизодов составило 389 против 486 (0,79 [0,69-0,90]),  $p=0,0005$ , а число непосредственных коронарных событий 178 против 247 (0,71 [0,59-0,86]) соответственно [12]. Дополнительно, в рамках контролируемого исследования MIRACL (аторвастатин 80 мг/плацебо, 16 недель) в группе аторвастатина в течение первого месяца терапии было обнаружено снижение частоты инсультов в двое (12/24 events;  $p=0,045$ ).

Сосудорасширяющее и как следствие антиишемическое влияние статинов на миокард напрямую связано с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Стимуляция активности eNOS на фоне не только подавленного NF-κB сигнального пути, но и сниженной выработки эндотелина-1 и блокады AGTR-2 способствует восстановлению вазомоторного статуса эндотелия, снижению ОПСС и нормализации венозного кровотока.

Эффективность использования статинов при ОКС с целью снижения риска повторной острой ишемии миокарда рассматривали в рамках контролируемых исследований MIRACL

(аторвастатин 80 мг против плацебо, 16 нед.) в ходе которого было установлено, что прием 80 мг аторвастатина снижает частоту осложнений требующих повторной госпитализации (6,2% vs 8,4%; 95% CI, 0,57-0,95;  $p=0,02$ ) [13]. В свою очередь, по результатам исследования ESTABLISH для стабилизации атеросклеротических бляшек и замедления их дальнейшего прогрессирования у пациентов, перенесших ОКС, достаточен регулярный прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. [14]. В основе антитромботического эффекта статинов лежит подавление экспрессии тканевого фактора (III), ингибитора активатора плазминогена-1 и активации тромбоцитов, на фоне повышенной экспрессии тканевого активатора плазминогена (tPA).

Немаловажное значение играет профиль безопасности. Результаты ретроспективного мета-аналитического исследования C.B. Newman et al. (2003), охватывающие данные 44 завершённых испытаний (общее количество пациентов с дислипидемией – 16 495), в ходе которых 9416 пациентов получали соответствующую гиполипидемическую терапию, подтвердили профиль безопасности аторвастатина у взрослого населения [15]. Кроме того, неоднократно проведенные исследования доказали безопасность применения аторвастатина у детей раннего возраста и подростков с наследственными формами нарушения липидного обмена [16,17].

### АГ препараты на основе комбинаций с БКК и статины: о чем говорят данные доказательной медицины и клинической практики

Патофизиологическая общность формирования осложнений при АГ и дислипидемии объясняет преемственность и эффективность фиксированных комбинаций гипотензивного средства со статином, в частности амлодипина и аторвастатина. Результаты 10 масштабных исследований клинического потенциала данной комбинации сопоставимы между собой. Например, в исследованиях GEMINI и GEMINI-AAL, на фоне приема сочетания аторвастатин/амлодипин средние величины снижения артериального давления составили 17,1/9,4 мм рт. ст. и 20,2/11,4 мм рт. ст. соответственно, а содержание ХС ЛПНП понизилось на 32,7% и 28,6%, соответственно. По результатам CRUCIAL, по окончании 52 дневного курса фиксированной медикаментозной терапии из 1481 человек 58% достигли целевых значений АД и 83% – плазменного уровня ХС ЛПНП [18,19]. Позднее В.А. Ference et. al. (2019) подтвердили, что комбинированное снижение уровней ХС ЛПНП на 1 ммоль/л и систолического АД на 10 мм рт. ст. на 80% снижает риск развития ССЗ и на 67% снижает ССЗ-ассоциированную смертность [20]. Положительный дозозависимый эффект комбинации на интенсивность выработки eNO был в том числе ранее подтвержден результатами исследования AVALON-AWC [21].

Принимая во внимание положительное влияние комбинации амлодипина и аторвастатина на функцию эндотелия, интерес представляет оценка воздействия тройной комбинации, а именно, периндоприла, амлодипина и аторвастатина. Именно на этом акцентировали внимание в ходе исследования LIPITENSION, по результатам которого одновременное применение тройной фиксированной комбинации значительно расширило возможность управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с дислипидемией и АГ [22]. Основным звеном синергетического действия периндоприла, амлодипина и аторвастатина, потенцирующим гипотензивный и антиишемический потенциалы каждого из них, является положительное воздействие на функцию эндотелия, улучшающее сосудистый комплаенс. Признание дисфункции эндотелия ранним диагностическим признаком атеросклероза позволяет использовать

степень ее выраженности в качестве отправной точки определения тактики первичной профилактики атеросклероз-ассоциированных ССЗ и соответствующих осложнений.

В клинике пропедевтики внутренних болезней ВМедА им. С.М. Кирова проведено исследование по оценке функции эндотелия методом неинвазивной поток-индуцированной дилатации плечевой артерии у 48 пациентов с АГ и различными факторами риска атеросклероза. Помимо определения референтных значений нами показано статистически значимое увеличение поток-индуцированной дилатации плечевой артерии при применении комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина [23].

Доказав многогранную эффективность вышеуказанной тройной комбинации, крайне важным для клинического применения является относительно недавнее начало применения многоцелевой фиксированной комбинации гипотензивных и липидснижающего препарата – амлодипина, периндоприла, аторвастатина. Широкий спектр дозировок, составляющих фиксированную комбинацию амлодипина, аторвастатина и периндоприла, определяет возможность применения препарата у широкого круга пациентов с различными уровнями АД и ХС ЛПНП как в плане первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Кашталап В.В. Медикаментозная терапия АГ и дислипидемии: возможности препарата Липертанс (на примере клинического наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5285. [Kashtalap V.V. Therapy for hypertension and dyslipidemia: potential of Lipertans (on the example of a clinical observation). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5285 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5285>
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Syed Y.Y. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):219-230. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00521-0>
4. Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(8):55-62. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(8):55-62 (In Russ.)].
5. Sever P.S., Poulter N.R., Elliott W.J. et al. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation*. 2006;113(23):2754-2774. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588020>
6. Аронов Д.М. Значение амлодипина (норваска) в кардиологии. *CardioСоматика*. 2014;5(2):15-23. [Aronov D.M. The role of amlodipine (norvasc) in Cardiology. *CardioSomatics*. 2014;5(2):15-23 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/CS45075>
7. Hoff P.T., Tamura Y., Lucchesi B.R. Cardioprotective effects of amlodipine in the ischemic-reperfused heart. *Am J Cardiol*. 1989;64(17):1011-1161. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90967-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90967-3)
8. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Опыт применения фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина в условиях клинической практики: реальный путь к повышению эффективности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2013;5(5):44-49. [Ostroumova O.D., Guseva T.F., Bondarets O.V. Experience of using a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine in the clinical practice settings: a real-world opportunity to increase antihypertensive therapy effectiveness. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;5(5):44-49 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-44-49>
9. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
10. Morofuji Y., Nakagawa S., Ujifuku K. et al. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2):151. <https://doi.org/10.3390/ph15020151>
11. Luan Z., Chase A.J., Newby A.C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):769-775. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000068646.76823.AE>
12. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
13. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>
14. Okazaki S., Yokoyama T., Miyauchi K. et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;110(9):1061-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4>
15. Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol*. 2003;92(6):670-676. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00820-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00820-8)
16. Fiorentino R., Chiarelli F. Statins in Children, an Update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1366. <https://doi.org/10.3390/ijms24021366>
17. Ferrari F., Martins V.M., Rocha V.Z., Santos R.D. Advances with lipid-lowering drugs for pediatric patients with familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):483-495. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1832991>
18. Ivanovic B., Tadic M. Fixed combination of amlodipine/atorvastatin: from mechanisms to trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):544-549. <https://doi.org/10.1177/1074248413492907>
19. Erdine S., Ro Y.M., Tse H.F. et al. Single-pill amlodipine/atorvastatin helps patients of diverse ethnicity attain recommended goals for blood pressure and lipids (the Gemini-AALA study). *J Hum Hypertens*. 2009;23(3):196-210. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.114>
20. Ference B.A., Bhatt D.L., Catapano A.L. et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381-1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
21. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(8):571-583. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.05636.x>
22. Dalal J.J., Padmanabhan T.N., Jain P. et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):240-245. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93742>
23. Октысюк П.Д., Свеклина Т.С. Использование неинвазивного метода определения поток-опосредованной дилатации плечевой артерии в качестве раннего предиктора атеросклероза у пациентов с различными факторами риска. Итоговая конференция военно-научного общества курсантов, студентов и слушателей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: Материалы итоговой конференции. 2023:438-446. [Oktysyuk P.D., Sveklina T.S. Application of non-invasive assessment of brachial artery's flow-mediated vasodilatation as an early atherosclerosis predictor in patients with various cardiovascular risk-factors. Itogovaya konferentsiya voenno-nauchnogo obschestva kursantov, studentov i slushateley Voenno-meditsinskoy akademii imeni S.M. Kirova: Materialy itogovoy konferentsii. 2023:438-446 (In Russ.)].



\*Миронова О.Ю.<sup>1</sup>, Бердышева М.В.<sup>1</sup>, Деева Е.С.<sup>2</sup>, Елфимова Е.М.<sup>3</sup>

## МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 3: МИКРОРНК И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ,  
ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Гамалеи, 15, г. Москва 123098, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

\***Ответственный автор:** Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: [miroнова\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:miroнова_o_yu@staff.sechenov.ru), ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Бердышева Мария Валерьевна**, студент 5 курса, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: [berdyshevaam@gmail.com](mailto:berdyshevaam@gmail.com), ORCID: 0000-0002-3393-6863

**Деева Екатерина Сергеевна**, врач-ординатор, ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: [katydeeva@yandex.ru](mailto:katydeeva@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-6761-1744

**Елфимова Евгения Михайловна**, к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории апноэ сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495)414-65-43, e-mail: [eelfimova@cardio.ru](mailto:eelfimova@cardio.ru), ORCID: 0000-0002-3140-5030

### РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее частых причин смерти как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Несмотря на улучшение первичной профилактики, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы продолжает расти. Следовательно, крайне важно как глубоко изучить молекулярную патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний, так и найти новые методы для ранней и надлежащей профилактики, диагностики и лечения данных заболеваний. В последнее десятилетие большой объем исследований направлен на изучение микроРНК в качестве потенциальных диагностических биомаркеров, а также на их роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие (21-23 нуклеотида) рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК участвуют в регуляции экспрессии большинства (>60%) генов, кодирующих белки, в основном за счет ее подавления, модулируют многочисленные сигнальные пути и клеточные процессы и участвуют в межклеточной коммуникации. Наряду с этим доказана немаловажная роль микроРНК в сердечно-сосудистой системе: участие в регуляции таких процессов, как ангиогенез, сократимость клеток сердца, контроль метаболизма липидов, скорость развития фиброза и атеросклероза, что дает возможность использовать микроРНК в качестве терапевтических средств. Так, в статье рассмотрен вопрос наличия нескольких подходов к лечению с участием микроРНК: гиперэкспрессия экзогенной микроРНК для снижения экспрессии генов с нежелательными свойствами, гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК, использование «ложных» микроРНК или «губок», которые действуют как конкурентные ингибиторы. Также рассмотрено использование вирусов с положительной (смысловой) цепью РНК, напоминающие эндогенные мРНК.

Особое внимание автора уделено важной роли микроРНК в ряде сердечно-сосудистых заболеваний: продемонстрирована терапия на основе

микроРНК в лечении таких заболеваний, как сердечная недостаточность, дислипидемия, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, а также артериальная гипертензия, обусловленная СОАС. Рассмотрены исследования, доказывающие положительное влияние микроРНК на замедление развития атеросклероза, что может позволить использовать их в качестве новых терапевтических средств, которые могут привести к оптимизации подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно активно ведется разработка препаратов на основе РНК-интерференции (РНКи), которые используют недавно открытые пути эндогенных коротких интерферирующих РНК и становятся универсальными инструментами для эффективного подавления экспрессии белка. Так, использование некоторых препаратов на основе РНК-интерференции в ряде клинических исследований показало значительное снижение уровня холестерина-не-ЛПВП и триглицеридов при лечении дислипидемии и NT-proBNP при лечении наследственного транстретинового амилоидоза. В данной статье затронут вопрос такой немаловажной проблемы, как инфаркт миокарда. Так, гипертрофия и фиброз сердца в значительной степени способствуют утолщению и повышению жесткости стенок желудочков, приводя к ремоделированию сердца и ухудшая прогноз. С этой целью может использоваться биосовместимый пластырь с микроидами (МИ) с антифиброзной активностью на основе микроРНК для предотвращения чрезмерного сердечного фиброза после инфаркта миокарда. Суммируя вышесказанное, безусловно, стоит отметить, что данная проблема мало изучена и требует дальнейших исследований. Выявление безопасной и эффективной стратегии терапии на основе микроРНК остается сложной задачей, однако рассмотренные новые подходы обладают огромным потенциалом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** микроРНК, мРНК, биомаркер, сердечно-сосудистые заболевания, прогноз, терапия

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов:** Автор статьи Миронова О.Ю. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал»,

но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование:** не осуществлялось.

✉ [MIRONOVA\\_O\\_YU@STAFF.SECHENOV.RU](mailto:MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU)

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Деева Е.С., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 3: МикроРНК и подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):82-88. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-82-88>

**Рукопись получена:** 13.03.2023 | **Рецензия получена:** 17.04.2023 | **Принята к публикации:** 21.08.2023

© Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Деева Е.С., Елфимова Е.М., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

\*Olga Iu. Mironova<sup>1</sup>, Mariia V. Berdysheva<sup>1</sup>, Ekaterina S. Deeva<sup>2</sup>, Eugenia M. Elfimova<sup>3</sup>

## MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 3: MICRORNA AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

<sup>1</sup>I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST. BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION;<sup>2</sup>A.I. BURNAZYAN FEDERAL MEDICAL BIOPHYSICAL CENTER, ST. GAMALEYI, 15, MOSCOW 123098, RUSSIAN FEDERATION;<sup>3</sup>E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, AC. CHAZOV STREET, 15A, MOSCOW, 121552, RUSSIAN FEDERATION;

\*Corresponding author: Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, e-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia V. Berdysheva, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Ekaterina S. Deeva, resident doctor, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation, e-mail: katydeeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6761-1744

Eugenia M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), senior research scientist of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Centre Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the most common causes of death in both developing and developed countries of the world. Despite the improvement in primary prevention, the prevalence of cardiovascular diseases has continued to grow in recent years. Therefore, it is extremely important both to study the molecular pathophysiology of cardiovascular diseases in depth and to find new methods for early and appropriate prevention, diagnosis and treatment of these diseases. In the last decade, a large amount of research has focused on the study of microRNAs as potential diagnostic biomarkers, as well as their role in the treatment of cardiovascular diseases. microRNAs are endogenous small (21-23 nucleotides) ribonucleotides involved in the regulation of protein synthesis from amino acids based on matrix RNA. microRNAs are involved in the regulation of the expression of the majority (>60%) of genes encoding proteins, mainly due to its suppression, modulate numerous signaling pathways and cellular processes and participate in intercellular communication. Along with this, the important role of microRNAs in the cardiovascular system has been proven: participation in the regulation of processes such as angiogenesis, contractility of heart cells, control of lipid metabolism, the rate of fibrosis and atherosclerosis, which makes it possible to use microRNAs as therapeutic agents. Thus, the article considers the issue of the availability of several approaches to treatment involving microRNAs: overexpression of exogenous microRNAs to reduce the expression of genes with undesirable properties, overexpression of microRNA inhibitors, the use of «false» microRNAs or «sponges» that act as competitive inhibitors. The use of viruses with a positive (semantic) RNA chain resembling endogenous mRNAs is also considered.

The author pays special attention to the important role of microRNAs in a number

of cardiovascular diseases: microRNA-based therapy has been demonstrated in the treatment of diseases such as heart failure, dyslipidemia, acute coronary syndrome, arterial hypertension, as well as arterial hypertension caused by OSA. Studies proving the positive effect of microRNAs on slowing down the development of atherosclerosis are considered, which may allow them to be used as new therapeutic agents that can lead to optimization of approaches to the treatment of cardiovascular diseases. Particularly active is the development of drugs based on RNA interference (RNAi), which use recently discovered pathways of endogenous short interfering RNAs and become universal tools for effective suppression of protein expression. Thus, the use of certain drugs based on RNA interference in a number of clinical studies has shown a significant decrease in the level of non-HDL cholesterol and triglycerides in the treatment of dyslipidemia and NT-proBNP in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. This article touches upon the issue of such an important problem as myocardial infarction. Thus, hypertrophy and fibrosis of the heart significantly contribute to thickening and increasing the rigidity of the ventricular walls, leading to remodeling of the heart and worsening the prognosis. For this purpose, a biocompatible patch with microneedles (MI) with antifibrotic activity based on microRNA can be used to prevent excessive cardiac fibrosis after myocardial infarction. Summarizing the above, it is certainly worth noting that this problem has been little studied and requires further research. Identifying a safe and effective strategy for microRNA-based therapy remains a difficult task, but the new approaches considered have enormous potential for the treatment of cardiovascular diseases.

**Key words:** miRNA, mRNA, biomarker, cardiovascular diseases, prognosis, treatment.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of interest:** The author of the article is Olga I. Mironova is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the

decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**Funding for the article:** none.

✉ [MIRONOVA\\_O\\_YU@STAFF.SECHENOV.RU](mailto:MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU)

**For citation:** Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Ekaterina S. Deeva, Eugenia M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 3: MicroRNA and approaches to the treatment of cardiovascular diseases. Eurasian heart journal. 2023;(3):82-88 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-82-88>

**Received:** 13.03.2023 | **Revision Received:** 17.04.2023 | **Accepted:** 21.08.2023

© Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Ekaterina S. Deeva, Eugenia M. Elfimova, 2023

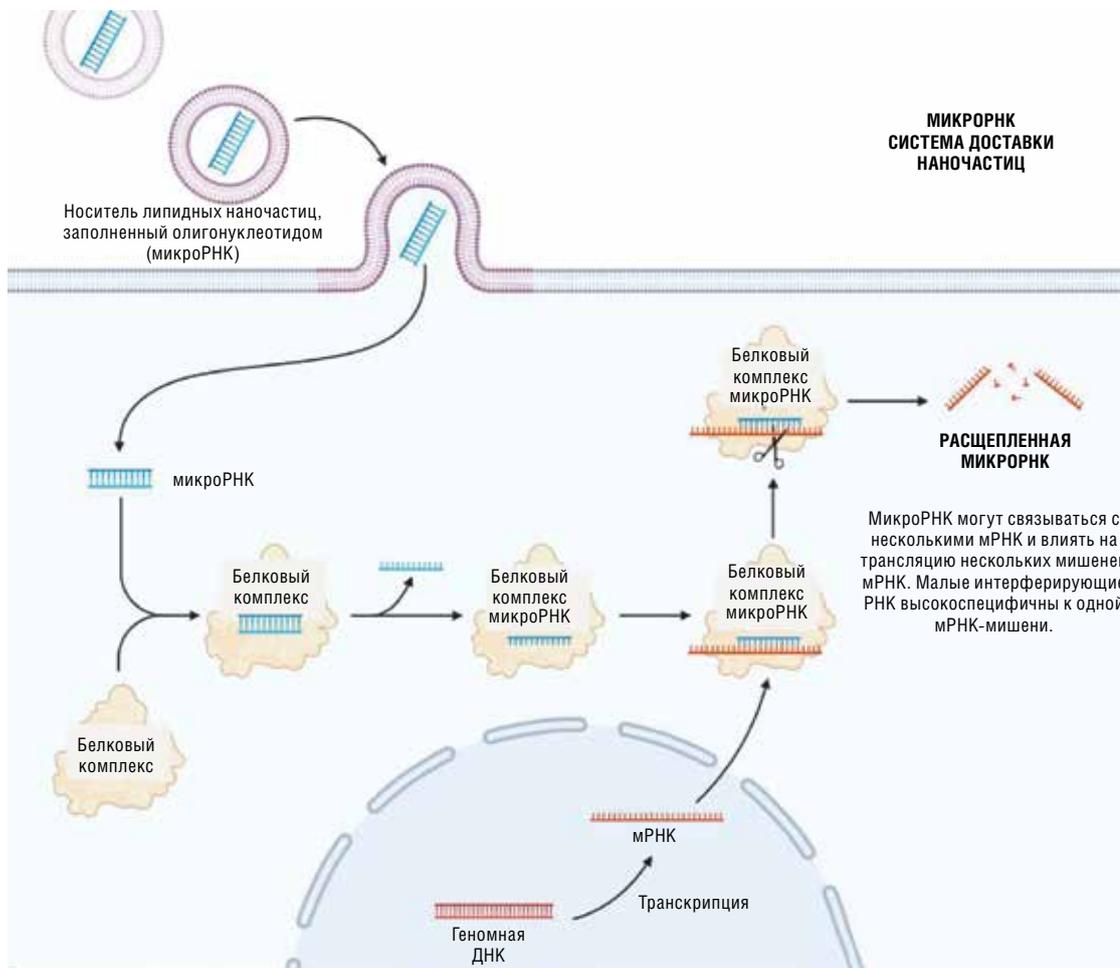
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## ВВЕДЕНИЕ

Экспрессируемые микроРНК играют важную роль в развитии различных заболеваний человека. Изучение мишеней микроРНК и способов влияния на них открывает широкие горизонты для обнаружения новых подходов к лечению и профилактике. Лекарственные препараты на основе микроРНК используются для восстановления или снижения уровня микроРНК или для ингибирования взаимодействия микроРНК с ее мишенями. Так, данные препараты могут быть направлены на несколько мРНК одновременно, а значит могут и влиять на трансляцию множества генов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку средства, направленные на РНК, по своей природе нестабильны и не способны проникать через клеточные мембраны из-за их отрицательного заряда, применяются различные химические модификации для улуч-

шения их фармакокинетики и фармакодинамики. Существует ряд подходов к лечению с использованием микроРНК. Во-первых, это гиперэкспрессия экзогенной микроРНК для снижения экспрессии генов с нежелательными свойствами. Эта концепция доставки микроРНК липидными частицами в органы-мишени продемонстрирована на рисунке 1.

Во-вторых, это гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК для предотвращения негативных эффектов микроРНК, обусловливающих развитие заболевания. Большинство исследований в области терапии с помощью микроРНК используют второй подход [2,3]. Ингибиторами являются, как правило, антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) или антимикроРНК олигонуклеотиды (АМО), которые являются короткими комплементарными антисмысловыми молекулами (антисмысловые РНК (англ. Antisense RNA) — одноцепочечные РНК,



**Рисунок 1. Доставка лекарств на основе микроРНК в ткани-мишени. МикроРНК доставляется липидными частицами, которые могут быть включены клетками-мишенями посредством эндоцитоза. Доставленный олигонуклеотид может быть поглощен комплексом сайленсинга, индуцированный РНК, рибонуклеопротеиновым комплексом (мультибелковый комплекс, участвующий в подавлении экспрессии генов). Введенная РНК служит шаблоном для RISC (комплекс сайлесинга, индуцированный РНК (англ. RNA-induced silencing complex), в результате активности которого РНК присоединяется к комплементарной мРНК и вызывает разрезание мРНК белком Argonaute), для связывания дополнительного внутриклеточного транскрипта мРНК. Как только комплементарная мРНК связывается с RISC, комплекс вызывает расщепление и деградацию цепи мРНК-мишени [1].**

**Figure 1. Delivery of miRNA-based drugs to target tissues. MicroRNA is delivered by lipid particles, which are turned on by target cells through endocytosis. The delivered oligonucleotide can be taken up by an RNA-induced silencing complex (RISC), a ribonucleoprotein complex. The introduced RNA serves as a template for RISC to bind an additional intracellular mRNA transcript. Once the complementary mRNA binds to RISC, a complex causes cleavage and degradation the fragments of target mRNA [1].**

*Примечание/Note: мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA – messenger ribonucleic acid), МикроРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (MicroRNA – small non-coding ribonucleic acid molecules), ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота (DNA – deoxyribonucleic acid)*

которые комплементарны мРНК, транскрибируемой в клетке, или гену-мишени), связывающимися с микроРНК. Для повышения стабильности и специфичности АМО были разработаны антагомиры (синтетические молекулы, комплементарные определенной микроРНК, которые способны инактивировать её, представляющие собой конъюгаты 2'-O-метил холестерина [4]. Третье поколение АМО представлено «закрытыми» аминокислотами (ЗАК), в структуре которых рибоза одного или нескольких нуклеотидов содержит дополнительный метиленовый мостик, «закрывающий» аминокислоту в конформации, стабилизирующей двойные цепи с микроРНК [5]. Другим способом является использование «ложных» микроРНК или «губок», которые действуют как конкурентные ингибиторы. Эти микроРНК-«губки» представляют собой экспрессированные трансгены, содержащие несколько последовательных связывающих сайтов (места взаимодействия микроРНК с мРНК) к интересующей микроРНК [6]. Преимуществом использования микроРНК-«губок» является возможность блокировать несколько микроРНК и способность экспрессироваться генетически модифицированными клетками в отличие от искусственно синтезированных антагомиров и ЗАК.

Еще одним способом является использование вирусов с положительной цепью РНК, которые напоминают эндогенные мРНК и, следовательно, могут напрямую связываться и регулироваться микроРНК. Однако вирусная инфекция может привести к секвестрации эндогенных микроРНК или изменению их экспрессии, что аналогичным образом может привести к про- или противовирусным эффектам.

Накоплено большое количество материала, свидетельствующее о том, что описанная терапия является эффективной. Тем не менее, терапевтический эффект использования микроРНК может зависеть от ряда факторов: взаимодействия с липопротеиновыми частицами, липопротеиновыми рецепторами и трансмембранными белками.

Идентификация микроРНК как важных регуляторов не только отдельных генов, но и целых генных сетей, открывает большие перспективы в терапии различных заболеваний. Изначально антагомиры показали себя как эффективные и специфичные сайленсеры эндогенной микроРНК у мышей [7]. Химическая модификация и конъюгация с холестерином стабилизируют и облегчают перемещение антагомиров в кровеносном русле. Ингибиторный эффект антагомиров является достаточно длительным, что можно объяснить долгим периодом полужизни эндогенных микроРНК [8]. Однако данный длительный эффект микроРНК, который приводит к нокдауну мРНК (снижению экспрессии), сохраняющемуся в течение не-

скольких месяцев, может явиться и ограничением методики. Новые разработки, такие как обратимое подавление микроРНК с использованием коротких синтетических высокоаффинных олигонуклеотидов, могут позволить лучше модулировать эффекты лекарств с микроРНК [9].

Вышеописанные механизмы кратко представлены в таблице 1.

### Сердечная недостаточность

В сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний недавно было начато первое клиническое исследование первой фазы на основе синтетического бессмысленного олигонуклеотида в качестве фармакологического ингибитора микроРНК-132 (CDR132L). У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, определялся повышенный уровень микроРНК-132, которая участвует в процессах фиброза и ремоделирования сердца [12]. В данном исследовании Täubel J и соавт. изучали влияние введения ингибитора микроРНК-132 на сердечно-сосудистую систему. CDR132L вводился в рандомизированном исследовании, в которое были включены 28 пациентов — 30-80 лет с хронической СН 1-3-го класса по NYHA с ФВЛЖ от  $\geq 30\%$  до  $< 50\%$  [12]. В ходе данного исследования авторы отметили снижение мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в группе лечения и значительное сужение комплекса QRS, которое авторы интерпретировали как благоприятное влияние антагомира на развитие фиброза сердца. Таким образом, результаты показали дозозависимое, статистически значимое снижение микроРНК-132 под действием бессмысленного ингибитора в плазме, что уже было продемонстрировано в доклинических исследованиях на животных [13, 14].

### Артериальная гипертензия

На настоящий момент количество гипотензивных препаратов крайне обширно. Однако спектр используемых лекарственных средств для лечения АГ нуждается в расширении за счет препаратов с новым механизмом действия. Так, в последнее время появилось исследование, посвящённое изучению бессмысленного олигонуклеотида к ангиотензиногену.

IONIS-AGT-LRx – это специфический АСО, предназначенный для связывания с мРНК ангиотензиногена [15]. Препарат представлен подкожной инъекцией. Гибридизация IONIS-AGT-LRx с мРНК ангиотензиногена приводит к зависимому от РНКазы N1 расщеплению мРНК, тем самым предотвращая образование белка ангиотензиногена.

В ходе предварительных анализов в группе активного лечения наблюдалось клинически значимое снижение САД ( $-12$  мм рт. ст.; 95% ДИ:  $[-21; -4]$  мм рт. ст.) и ДАД ( $-6$  мм рт. ст.; 95% ДИ: от  $-11$  до  $-1$  мм рт. ст.) [15]. Результаты продемонстри-

Таблица 1. Краткое изложение возможных методов лечения с помощью микроРНК

Table 1. Summary of possible treatments using microRNA

Метод лечения с использованием микроРНК	Получаемый эффект
1. Гиперэкспрессия экзогенной микроРНК	Поглощение олигонуклеотида мультибелковым комплексом, участвующим в подавлении экспрессии генов, с последующим присоединением к комплементарной мРНК и расщеплением цепи мРНК-мишени, что приводит к снижению экспрессии генов с нежелательными свойствами
2. Гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК	Связывание ингибиторов микроРНК с микроРНК, обуславливающих развитие заболевания
3. Использование микроРНК-«губок»	Наличие последовательных связывающих сайтов с возможностью связывания и блокировки нескольких микроРНК
4. Использование вирусов с положительной цепью РНК, напоминающих эндогенные мРНК	Связывание и регулирование микроРНК с последующим про- или противовирусным эффектом

ровали хорошую переносимость IONIS-AGT-LRx с отсутствием нежелательных побочных эффектов, таких как почечная недостаточность, гиперкалиемия или гипотензия.

Другим механизмом потенциального влияния на АД является РНК-интерференция.

Зилебезиран представляет собой подкожный РНК-интерференционный (RNAi) терапевтический препарат, нацеленный на экспрессируемый печенью ангиотензиноген (AGT) [16]. В исследовании фазы 1 пациенты с АГ были рандомизированы два к одному (2:1) на группу пациентов, получающих 80 мг IONIS-AGT-LRx или группу плацебо. Пациенты также были стратифицированы по уровню ангиотензиногена в плазме ( $\leq 30$  мкг/мл против  $>30$  мкг/мл). Все пациенты получали еженедельные подкожные инъекции в клинике в течение 6 недель с нагрузочной дозой, вводимой на 3-й день, затем наблюдались в течение 12 недель в период после лечения. Первичной конечной точкой эффективности было сравнение процентного изменения ангиотензиногена в плазме от исходного уровня до 7-й недели исследования (43-й день) между 80 мг IONIS-AGT-LRx и плацебо. IONIS-AGT-LRx приводил к значительному снижению ангиотензиногена в плазме у пациентов с АГ, а также был более выражен в дополнительном исследовании у пациентов, которые уже принимали по крайней мере 2

препарата, 1 из которых был иАПФ или БРА. Эффект наступил довольно быстро с уменьшением вдвое концентрации в плазме ангиотензиногена, отмеченным в первые 8 дней. В экспериментальном исследовании наблюдалось большее количество пациентов (84 пациента с артериальной гипертензией), достигших определенных пороговых значений снижения ( $<5$ ,  $<10$  и  $<15$  мм рт. ст.) и достигших САД  $\leq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\leq 90$  мм рт. ст. [16].

Описанные выше механизмы влияния на АД продемонстрированы на рисунке 2.

### Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) является распространенным нарушением дыхания, связанным со сном, и важной причиной вторичной гипертензии. Lirong He и соавт. в своем исследовании изучали роль микроРНК-126a-3p в АГ, обусловленной СОАС, и участие HIF-1 $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) в ее патогенезе [18]. Крысы Sprague Dawley подвергали воздействию хронической прерывистой гипоксии в течение 8 недель, чтобы вызвать АГ, обусловленную СОАС. Результаты данного исследования показали, что у крыс наблюдалось снижение экспрессии микроРНК-126a-3p и увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа. Введение рекомбинантного аденоассоциированного вируса,

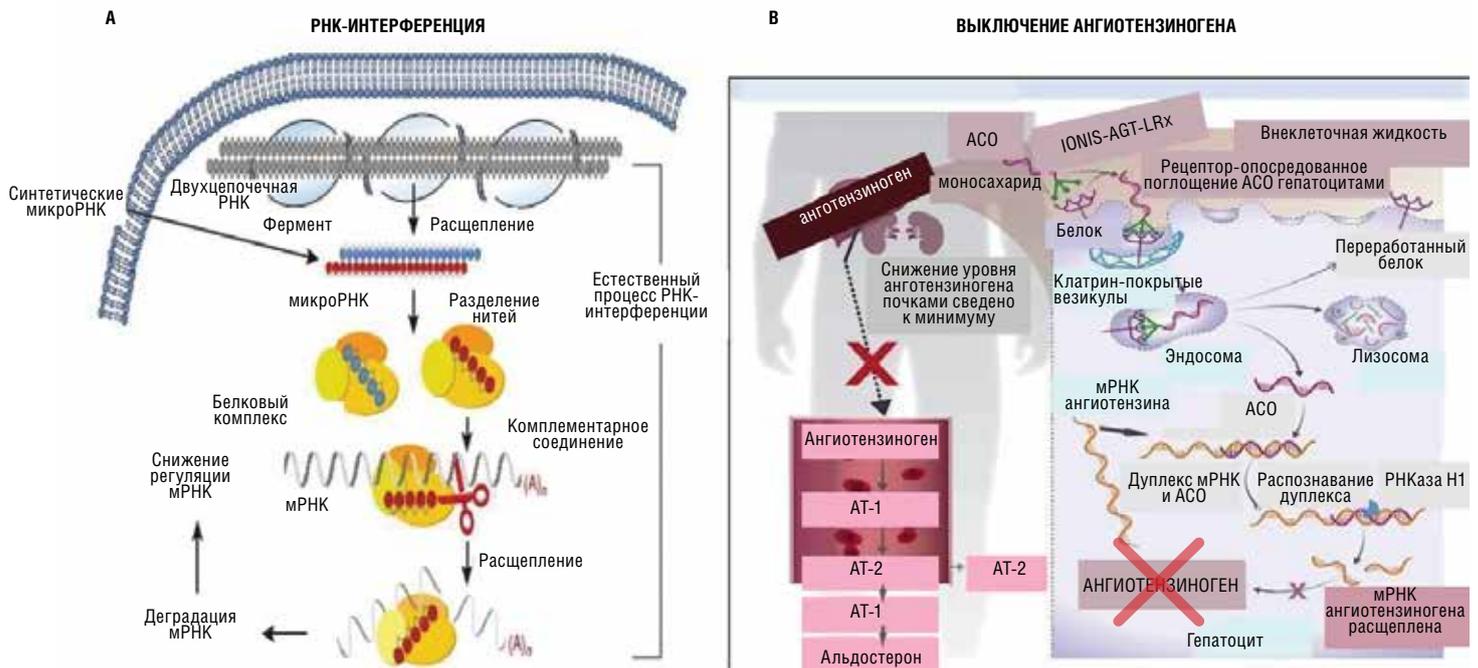


Рисунок 2. Различия в подходах к блокированию ангиотензиногена в печени [17]

**А** – модель РНК-интерференции, используемая для блокирования выработки ангиотензиногена в печени. **В** – ингибирование антисмысловым нуклеотидом, используемая для блокирования выработки ангиотензиногена в печени.

Figure 2. Differences in approaches to blocking angiotensinogen in the liver [17]

**A** – a model of RNA interference used to block the production of angiotensinogen in the liver. **B** – inhibition by antisense nucleotide, used to block the production of angiotensinogen in the liver.

Примечание/Note: IONIS-AGT-LRx – исследуемый препарат (IONIS-AGT-LRx - investigational drug), ACO – антисмысловые нуклеотиды (ASN – antisense nucleotides), AT-1 – ангиотензин-1 (AT-1 – angiotensin-1), AT-2 – ангиотензин-2 (AT-2 – angiotensin-2), Микро РНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (MicroRNA – small non-coding ribonucleic acid molecules), мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA – messenger ribonucleic acid), РНКазы H1 – рибонуклеаза H1 (RNase H1 – ribonuclease H1)

экспрессирующего микроРНК-126а-3р (rAAV-miR-126a), снижало систолическое артериальное давление, подавляло оксидативный стресс, замедляло воспаление и ремоделирование сосудов сердца и брюшной аорты. Более того, механизм был связан с его целенаправленным подавлением фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа. Эти данные свидетельствуют о том, что микроРНК-126а-3р может быть новой потенциальной терапевтической мишенью для лечения АГ на фоне СОАС [18].

### Дислипидемия

Гиполипидемическая терапия является ключевым звеном снижения сердечно-сосудистого риска для первичной и вторичной профилактики. Одной из потенциальных терапевтических мишеней является ANGPTL3 – вырабатываемый печенью белок, который ингибирует липазы, включая липопротеинлипазу, и замедляет метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами.

Вупанорсен, антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, конъюгированный с N-ацетилгалактозамином, был изучен с возрастающими дозами (80, 120, 160 мг каждые 4 недели, или 60, 80, 120 или 160 мг каждые 2 недели) у 286 пациентов, которые были рандомизированы следующим образом: 242 пациента получали вупанорсен, а 44 – плацебо [19]. Средний возраст составил 64 года, 44% составляли женщины, медиана ХС-не-ЛПВП составила 132,4 мг/дл, а медиана триглицеридов составила 216,2 мг/дл. По сравнению с плацебо прием вупанорсена привел к значительному снижению относительно исходного уровня ХС-не-ЛПВП от 22,0% при приеме 60 мг каждые 2 недели до 27,7% при приеме 80 мг каждые 2 недели. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня триглицеридов, которое варьировалось от 41,3% до 56,8%. Влияние на уровень ХС-не-ЛПНП и ApoB было более скромным (7,9-16,0% и 6,0-15,1%, соответственно) и без четкой зависимости «доза-эффект». Уровни ANGPTL3 были снижены дозозависимым образом на 69,9-95,2% [19].

### Наследственный транстретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз)

Наследственный транстретиновый амилоидоз – это мультисистемное заболевание накопления, которое проявляется прогрессирующей полиневропатией и/или кардиомиопатией.

В исследовании P. Garcia Pavia и соавт. рассматривали влияние вутрисирана на 164 пациентов [20]. Вутрисиран – экспериментальный препарат, разработанный на основе механизма РНК-интерференции. После 18 месяцев лечения вутрисираном значительно снизился уровень NT-proBNP (натрийуретического гормона) по сравнению с плацебо и продемонстрирована тенденция к улучшению эхокардиографических параметров (включая разницу в сердечном выбросе,  $P=0,043$ ). Сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}Tc$  была проведена у 64 пациентов, получавших вутрисиран в начале лечения, у 35 (54,7%) из которых была установлена степень Перуджини  $\geq 2$  (шкала оценки Перуджини визуально сравнивает накопление препарата клетками миокарда и костными структурами (ребрами)). Из обследованных пациентов у 28,1% (16/57) наблюдалось улучшение по шкале Перуджини, у 68,4% (39/57) изменений не было, а у 3,5% (2/57) ухудшение по шкале Перуджини. Из обследованных пациентов с исходной степенью Перуджини  $\geq 2$  (степень 2 – интенсивность накопления сравнима с костными структурами и является характерной для ATTR амилоидоза) доля пациентов с улучшением отношения интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне и нормализацией общего объема ЛЖ составила 76,9% (20/26) и 100%

(25/25), соответственно. При лечении вутрисираном не было выявлено никаких проблем с сердечной безопасностью [20].

### Инфаркт миокарда

Ремоделирование сердца вследствие развития фиброза после инфаркта миокарда (ИМ) является важным фактором неблагоприятного прогноза, повышающим риск смертности от сердечной недостаточности. Таким образом, предотвращение фиброза или его замедление является важнейшей задачей. В исследовании Jianping Yuan и соавт. исследовалось влияние пластыря с микроиглами (МИ-пластырь) на основе желатина для загрузки экзосом, содержащих микроРНК-29b, с антифиброзной активностью для предотвращения чрезмерного фиброза сердца после ИМ [21]. Экзосомы выделяют из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека и загружают имитаторами микроРНК-29b с помощью электропорации (метод создания пор в бислоистой липидной мембране под действием высокоинтенсивного короткоимпульсного электрического поля), которые могут быть эффективно внедрены в фибробласты сердца для усиления экспрессии микроРНК-29b и подавления экспрессии белков, связанных с фиброзом. После имплантации в сердце с ИМ мыши пластырь с микроиглами может увеличить удержание нагруженных экзосом в некротизированном миокарде, что приводит к снижению воспаления, уменьшению размера инфаркта, ингибированию фиброза и улучшению сердечной функции [21]. В этом исследовании МИ-пластырь рассматривался как платформа для локальной доставки экзосом, содержащих антифибротические биомолекулы, для профилактики фиброза сердца, демонстрируя потенциал лечения ИМ в клинической практике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимые в последние годы исследования с использованием РНК демонстрируют огромный потенциал в лечении различных заболеваний, включая в том числе и ССЗ. Понимание регуляции, опосредованной микроРНК, выявление новых мишеней микроРНК позволят нам не только лучше понимать патофизиологические процессы, протекающие в сердечно-сосудистой системе, но и разработать новые подходы к этиотропной терапии различных заболеваний.

Можно надеяться, что разработка и исследование новых терапевтических препаратов на основе микроРНК, а также способов их доставки позволит найти новый тонкий и персонализированный подход в лечении не только патологии определенных органов и тканей, но и определенного типа клеток путем конъюгации со специфическими антителами или посредством других механизмов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Kennel PJ, Schulze PC. A Review on the Evolving Roles of MiRNA-Based Technologies in Diagnosing and Treating Heart Failure. *Cells*. 2021 Nov 16;10(11):3191. PMID: 34831414; PMCID: PMC8617680. <https://doi.org/10.3390/cells10113191>
2. Lima CR, Geraldo MV, Fuziwara CS, Kimura ET, Santos MF. MiRNA-146b-5p upregulates migration and invasion of different Papillary Thyroid Carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2016 Feb 16;16:108. PMID: 26883911; PMCID: PMC4754828. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2146-z>
3. Li JY, Wei X, Sun Q, Zhao XQ, Zheng CY, Bai CX, Du J, Zhang Z, Zhu LG, Jia YS. MicroRNA-449b-5p promotes the progression of osteoporosis by inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs via targeting Satb2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Aug;23(15):6394-6403. PMID: 31378877. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201908\\_18519](https://doi.org/10.26355/eurrev_201908_18519)
4. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". *Nature* 2005;43:685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
5. Kurreck J. Antisense technologies. Improvement through novel

- chemical modifications. *Eur J Biochem* 2003;270:1628-1644. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03555.x>
6. Ebert M. S., Neison J. R., Sharp P. A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods* 2007;4:721-726. <https://doi.org/10.1038/nmeth1079>
  7. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K. G., Tuschl T., Manoharan M. et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". *Nature* 2005;438:685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
  8. Kim V. N. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:376-385. <https://doi.org/10.1038/nrm1644>
  9. Zlatev I, Castoreno A, Brown CR, Qin J, Waldron S, Schlegel MK, Degaonkar R, Shulga-Morskaya S, Xu H, Gupta S, Matsuda S, Akinc A, Rajeev KG, Manoharan M, Maier MA, Jadhav V. Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. *Nat Biotechnol* 2018;36:509-511. <https://doi.org/10.1038/nbt.4136>
  10. Chicago Chen, S., Huang, Y., Liu, R., Lin, Z., Huang, B., Ai, W., He, J., Gao, Y., Xie, P.»Exosomal miR-152-5p/ARHGAP6/ROCK axis regulates apoptosis and fibrosis in cardiomyocytes». *Experimental and Therapeutic Medicine* 25, no. 4 (2023): 165. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11864>
  11. Zhang X, Gao Y, Wu H, Mao Y, Qi Y. LncRNA HOX transcript antisense RNA mitigates cardiac function injury in chronic heart failure via regulating microRNA-30a-5p to target KDM3A. *J Cell Mol Med.* 2022 Mar;26(5):1473-1485. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35083842; PMCID: PMC8899154. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17160>
  12. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, Rode L, Weigt H, Genschel C, Lorch U, Theek C, Levin AA, Bauersachs J, Solomon SD, Thum T. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2021 Jan 7;42(2):178-188. PMID: 33245749; PMCID: PMC7954267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa898>
  13. Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Gyöngyösi M, Traxler D, Riesenhuber M, Spannauer A, Lukovic D, Weber N, Zlabinger K, Hasimbegović E, Winkler J, Fiedler J, Dangwal S, Fischer M, Roche J. D L, Wojciechowski D, Kraft T, Garamvölgyi R, Neitzel S, Chatterjee S, Yin X, Bär C, Mayr M, Xiao K, Thum T. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nat Commun* 2020;11:633. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14349-2>
  14. Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Bär C, Borchert T, Traxler D, Riesenhuber M, Spannauer A, Lukovic D, Zlabinger K, Hasimbegović E, Winkler J, Garamvölgyi R, Neitzel S, Gyöngyösi M, Thum T. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. *Eur J Heart* 2021;42:192-201. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa791>
  15. Morgan ES, Tami Y, Hu K, Brambatti M, Mullick AE, Geary RS, et al. Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-L(Rx): Results of Phase 1 and Phase 2 Studies. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6:485-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.004>
  16. Huang STJ, Casey S, Leung PM, Webb DJ, Desai AS, Cheng Y, et al. Durable Reductions in Circulating Angiotensinogen and Blood Pressure Six Months After Single Doses of ALN-AGT, an RNA Interference Therapeutic Targeting Hepatic Angiotensinogen Synthesis, in Hypertensive Patients. *Circulation.* 2021;144:A10974 [https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl\\_1.10974](https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10974)
  17. Salvador, V.D., Bakris, G.L. Novel antihypertensive agents for resistant hypertension: what does the future hold? *Hypertens Res* 45, 1918-1928 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01025-9>
  18. He L, Liao X, Zhu G, Kuang J. miR-126a-3p targets HIF-1 $\alpha$  and alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension. *Hum Cell.* 2020 Oct;33(4):1036-1045. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32779153. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00404-z>
  19. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A, Kuder JF, Park JG, Murphy SA, Verma S, Wojakowski W, Terra SG, Sabatine MS, Wiviott SD; TRANSLATE-TIMI 70 Investigators. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):1377-1386. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35369705; PMCID: PMC9047643. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>
  20. P. Garcia Pavia, J.D. Gillmore, P. Kale, J.L. Berk, M.S. Maurer, I. Conceição, M. Dicarli, S. Solomon, C. Chen, S. Arum, J. Vest, M. Grogan, C. Hababou, HELIOS-A: 18-month exploratory cardiac results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, ISSN 1878-6480, <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac121.654>
  21. Yuan J, Yang H, Liu C, Shao L, Zhang H, Lu K, Wang J, Wang Y, Yu Q, Zhang Y, Yu Y, Shen Z. Microneedle Patch Loaded with Exosomes Containing MicroRNA-29b Prevents Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. *Adv Healthc Mater.* 2023 Feb 5:e2202959. Epub ahead of print. PMID: 36739582. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202959>



\*Буторова Е.А., Стукалова О.В.

## ВОЗМОЖНОСТИ МРТ СЕРДЦА В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»  
Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, Москва 121552, Российская Федерация

**\*Ответственный автор:** Буторова Екатерина Александровна, к.м.н., врач-рентгенолог отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им.ак. Е.И.Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д.15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, E-mail: e.a.butorova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9706-7049

**Стукалова Ольга Владимировна**, к.м.н., ст.научный сотрудник отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д.15 а, Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-8377-2388

### РЕЗЮМЕ

Диагностика миокардита остается одной из наиболее сложных клинических задач кардиологии. В связи с прошедшей пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной острым респираторным вирусом SARS-CoV-2, неинвазивная диагностика миокардита, как частого осложнения вирусной инфекции, является актуальной задачей. Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики миокардита является магнитно-резонансная томография (МРТ) [1,2]. В арсенале МРТ имеется ряд импульсных последовательностей, позволяющих выявить и оценить процесс воспаления на различных его фазах. Различные импульсные последовательности (T2-взвешенные изображения или T2-картирование, отсроченное контрастирование, T1-картирование)

позволяют не только диагностировать заболевание, но и определить стадии повреждения. Возможность МРТ дифференцировать ишемическое и неишемическое поражения [3] используется в неотложной кардиологии при различных повреждениях миокарда. Особенность приведенного клинического случая в применении МРТ-диагностики у пациента с типичной клинической картиной острого коронарного синдрома, находящегося в отделении неотложной кардиологии. Данные контрастной МРТ сердца позволили поставить пациенту правильный диагноз.

**Ключевые слова:** сердце, миокардит, МРТ, отсроченное контрастирование, гадолиний.

**Вклад авторов.** Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

**Конфликт интересов.** Автор статьи Стукалова О.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать

эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование статьи:** не осуществлялось.

✉ E.A.BUTOROVA@MAIL.RU

**Для цитирования:** Буторова Е.А., Стукалова О.В. Возможности МРТ сердца в диагностике миокардита. Клинический случай. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):90-94. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-90-94>

**Рукопись получена:** 15.08.2023 | **Принята к публикации:** 18.08.2023

© Буторова Е.А., Стукалова О.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



\*Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova

## CASE REPORT: ROLE OF CARDIAC MRI IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDITIS

*E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,  
Ac. CHAZOV STREET, 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION*

**\*Corresponding author: Ekaterina A. Butorova**, Cand. Of Sci (Med.), doctor, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, E-mail: e.a.butorova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9706-7049  
**Olga V. Stukalova**, Cand. Of Sci (Med.), Senior Researcher, Department of Tomography, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Ac. Chazov street, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8377-2388

### ABSTRACT

Diagnosis of myocarditis remains one of the most difficult clinical problems in cardiology. In connection with the coronavirus infection COVID-19 caused by the acute respiratory virus SARS-CoV-2, non-invasive diagnosis of myocarditis is an urgent task. The most informative method for diagnosing myocarditis is magnetic resonance imaging [1,2]. The arsenal of MRI includes a number of pulse sequences that make it possible to identify and evaluate the process of inflammation in its various phases. Various pulse sequences (T2-weighted images or T2-mapping, delayed contrast, T1-mapping) allow not only to diagnose the disease, but also to determine the stages of damage. The ability of MRI to differentiate ischemic

and non-ischemic lesions [3] is used in emergency cardiology for various myocardial injuries.

The peculiarity of this clinical case is the use of MRI diagnostics in a patient with a typical clinical picture of acute coronary syndrome in the emergency department of cardiology. The data of the contrast MRI of the heart allowed the patient to make the correct diagnosis.

**Key words:** heart, myocarditis, COVID-19, MRI, late gadolinium enhancement.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

**Conflict of Interest.** The author of the article is Olga V. Stukalova is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer

review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

**Funding for the article:** none.

✉ [E.A.BUTOROVA@MAIL.RU](mailto:E.A.BUTOROVA@MAIL.RU)

**For citation:** Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova. Case report: role of cardiac MRI in the diagnosis of myocarditis. Eurasian heart journal. 2023;(3):90-94 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-90-94>

**Received:** 15.08.2023 | **Accepted:** 18.08.2023

© Ekaterina A. Butorova, Olga V. Stukalova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

Больной Е., 36 лет, поступил в блок интенсивной терапии стационара по скорой медицинской помощи с приступом интенсивных давящих болей за грудиной длительностью около часа и направительным диагнозом – острый инфаркт миокарда. По данным ЭКГ была зарегистрирована депрессия сегмента ST в отведениях V1-V3. При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня тропонина I до 43-55 нг/мл (N=0-1), общей креатинфосфокиназы (КФК) до 863 ед/л (N=0-171), креатинфосфокиназы сердечной фракции (КФК-МВ) до 105,4 ед/л (N=0-25), С-реактивного белка до 70,7 мг/л (N=0-5).

Из анамнеза известно, что за сутки до приступа был эпизод повышения температуры тела до 39,5°C, не сопровождавшийся катаральными явлениями. В отделении был проведен анализ крови на наличие антител к *Saropavirus* (SARS-CoV-2), по данным которого был выявлен повышенный титр антител IgG к *Saropavirus* (SARS-CoV-2) до 91,50 (N<10), титр антител IgM к *Saropavirus* (SARS-CoV-2) был не повышен – 01,69 (N<2).

По данным проведенной ЭхоКГ в НМИЦ кардиологии визуализировались зоны гипокинеза нижней и боковой стенок в среднем и базальном сегментах левого желудочка (ЛЖ). Глобальная сократимость миокарда ЛЖ не была снижена: ФВ=56%. Камеры сердца не расширены. Перикард без особенностей. Для оценки коронарных артерий была выполнена коронарография, атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено. Для оценки структурных изменений миокарда желудочков была назначена магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием гадолинием.

По данным МРТ: на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) в субэпикардиальных отделах миокарда нижней и боковой стенок базального и среднего сегментов ЛЖ определялось повышение МР-сигнала (интенсивность сигнала >2), что является признаком отека (рис. 1а, 1б).

После введения контрастного препарата определялось субэпикардиальное накопление миокардом нижней стенки в

базальном сегменте ЛЖ, неравномерное субэпикардиальное накопление контраста миокардом боковой стенки на всем протяжении (рис. 2а, 2б). Такой характер накопления контрастного препарата не типичен для ишемического поражения и является проявлением воспалительных изменений, отражая наличие некроза или фиброза в зоне воспаления в различные стадии болезни.

При кино-МРТ камеры сердца также не были расширены, нарушения локальной сократимости миокарда желудочков не выявлено (рис. 3а, 3б), глобальная сократимость ЛЖ и ПЖ не снижена (ФВЛЖ=64%, ФВПЖ=60%).

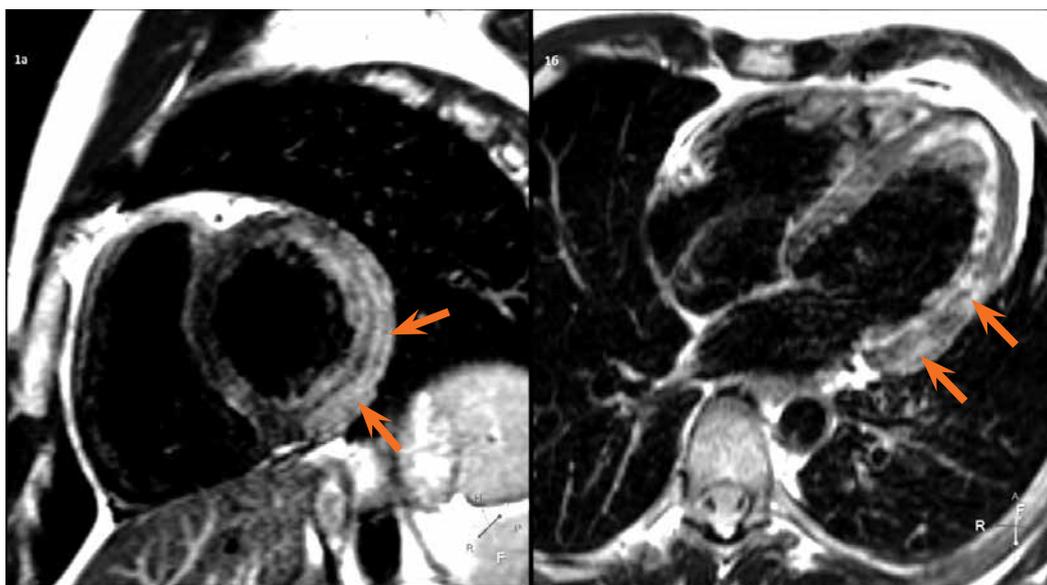
Учитывая наличие двух признаков воспаления (наличие зоны отека и отсроченного контрастирования) согласно Лейк-Луизским критериям (ЛЛК) [4], по данным МРТ был поставлен диагноз воспалительных изменений миокарда острого характера.

На основании результата МРТ с контрастированием, наличия высокого титра антител к SARS-CoV-2 пациенту был поставлен диагноз острого миокардита, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

МРТ является уникальным неинвазивным методом в выявлении воспаления миокарда. По данным ЛЛК острый миокардит диагностируется при сочетании двух МР-критериев: одним из критериев является позднее контрастирование миокарда, а вторым – отек (повышение интенсивности сигнала (ИС) >2 на T2-ВИ) или гиперемия (изменение ИС на T1-ВИ до и через 2 мин после введения контрастного препарата [4].

Оригинальные ЛЛК широко использовались как в клинических, так и в исследовательских целях. В метаанализе, проведенном Lagan J и соав. совокупная чувствительность, специфичность и диагностическая точность оригинальных ЛЛК составляют 77%, 81% и 79%, соответственно [3]. Высокая диагностическая точность ЛЛК подтвердилась в метаанализе



**Рисунок 1. МРТ сердца. T2-взвешенные изображения: а – короткая ось сердца, б – четырехкамерная ось сердца. Стрелками указана зона отека миокарда левого желудочка**

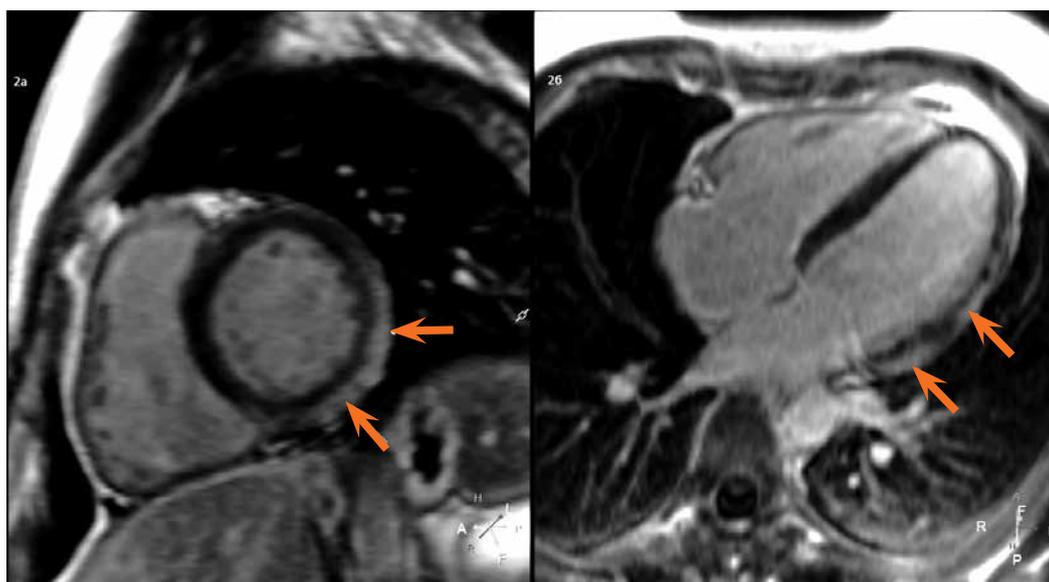
**Figure 1. Heart MRI. T2-weighted spin-echo CMR: a – short axis LV, b – 4-chamber heart. Arrow indicate the subepicardial zone of left ventricular myocardial edema**

зе Kotanidis С.Р. и соав. (чувствительность и специфичность критериев – 78% и 88%, соответственно) [5]. Кроме того, оба метаанализа подчеркивают диагностический потенциал методов параметрического картирования в качестве дополнения к классическим методам МРТ при обследовании пациентов с подозрением на миокардит.

В 2018 году была опубликована обновленная версия Лейк-Луизских критериев [6], которая впервые включала методы T1-, T2-картирования в диагностический алгоритм. Обновленные критерии для оценки острого воспаления включали: один положительный критерий на основе T2 (T2-взвешенные изображения или T2-картирование) и один критерий на основе

T1 (T1-картирование, оценка внеклеточного объема и отсроченное контрастирование). T1-, T2-картирование позволяют количественно оценивать тканевые характеристики миокарда в абсолютных числах (например, в миллисекундах) для оценки острого повреждения миокарда и определения заболеваний миокарда (рис. 4).

Воспаление миокарда приводит к повреждению миоцитов, их некрозу, и в дальнейшем формируется фиброз ткани. Классические МР-изображения с отсроченным контрастным усилением имеют большое значение у пациентов с подозрением на миокардит [7,8] и демонстрируют характерные неишемические паттерны контрастного усиления (субэпикардальное и/или



**Рисунок 2. МРТ сердца. Последовательность с отсроченным контрастированием: а – короткая ось сердца, б – четырехкамерная ось сердца. Стрелками указано субэпикардальное накопление контрастного препарата миокардом ниже-боковой стенками левого желудочка**

**Figure 2. Heart MRI. Late enhancement: a – short axis LV, b – 4-chamber heart. Arrow indicate subepicardial accumulation contrast enhancement in the myocardium of the inferolateral wall left ventricle**



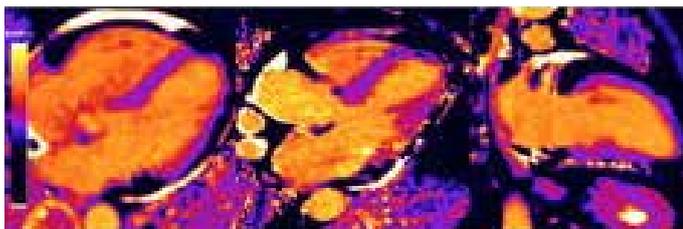
**Рисунок 3. МРТ сердца. Кино-изображения: а – короткая ось сердца, б – четырехкамерная ось сердца**

**Figure 3. Heart MRI. Cine imaging: a – short axis LV, b – 4-chamber heart**

интрамиокардиальное распределение контрастного препарата в миокарде) [9]. По данным метаанализов чувствительность и специфичность постконтрастных изображений в выявлении паттерна воспалительного поражения миокарда составляла, соответственно, 63% и 85%, а также 68% и 96% [3,5].

В приведенном клиническом случае данные МРТ (наличие отека на T2-взвешенных изображениях и признаков повреждения миокарда при отсроченном контрастировании) позволило на основании оригинальных ЛЛК поставить диагноз острого воспалительного поражения сердца.

Native T1 (MOLLI)



Myocardial T2



LGE



**Рисунок 4.** МРТ сердца: T1- и T2-картирование, отсроченное контрастирование. Признаки активного воспаления: повышение времени релаксации нативных T1- и T2-картирования в нижнебоковой стенке (T1- 1261 мс, T2- 56 мс). На изображениях с отсроченным усилением определяются области субэпикардального накопления в боковой и нижней стенках базального сегмента, интрамиокардиальное накопление в дистальных отделах перегородки и передней стенки (белые стрелки). Рисунок адаптирован из Kotecha T. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021 [10]

**Figure 4.** Example of patient with a myocarditis-pattern late gadolinium enhancement and evidence of active inflammation. Native T1 and myocardial T2 were elevated in the inferolateral wall (T1 1261ms, T2 56ms) and normal in the basal inferoseptum (T1- 983 ms, T2- 50 ms). Late gadolinium enhancement imaging shows patchy areas of subepicardial enhancement in the lateral wall and basal inferior wall, and mid-wall enhancement in the distal septum and distal anterior wall (white arrows). Figure adapted from Kotecha T. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021 [10]

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Bohm M., Burri H., Butler J., Celutkiene J., Chioncel O. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42:3599-3726. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2333>
2. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Helio T., Heymans S., Jahns R. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34:2636-2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
3. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2018;34:35-54. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1063-9>
4. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., Holmvang G., Alakija P., Cooper L.T. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1475-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
5. Kotanidis C.P., Bazmpani M.A., Haidich A.B., Karvounis C., Antoniadis C., Karamitsos T.D. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2018;11:1583-1590. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.008>
6. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., Kramer C.M., Carbone I., Sechtem U., Kindermann I., Gutberlet M., Cooper L.T., Liu P. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:3158-3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
7. Luetkens J.A., Doerner J., Thomas D.K., Dabir D., Gieseke J., Sprinkart A.M., Fimmers R., Stehning C., Homsy R., Schwab J.O. et al. Acute myocarditis: Multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology* 2014;273:383-392. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132540>
8. Jeserich M., Merkely B., Schlosser P., Kimmel S., Pavlik G., Achenbach S. Assessment of edema using STIR+ via 3D cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* 2017;30:309-316. <https://doi.org/10.1007/s10334-016-0603-y>
9. Vágó H., Szabó L., Dohy Z., Czibalmos C., Tóth A., Suhai F. et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart.* 2020;106:992-1000. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316295>
10. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42:1866-78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>

## КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	EVENT LOCATION	DATE OF THE EVENT	LINK
-------------	----------------	-------------------	------

### ОКТАБРЬ 2023 | OCTOBER 2023

Международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023»	On-line	18.10.2023-19.10.2023	<a href="https://cardio-eur.asia/conferences/18_19_oct_2023">https://cardio-eur.asia/conferences/18_19_oct_2023</a>
Международная научно-практическая конференция кардиологов «Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации»	Ташкент, Узбекистан	23.10.2023-24.10.2023	<a href="https://cardiocongress.uz/">https://cardiocongress.uz/</a>
Vascular 2023	Montreal, Canada	25.10.2023-29.10.2023	<a href="https://www.eventscribe.net/2023/vascular2023/">https://www.eventscribe.net/2023/vascular2023/</a>

### НОЯБРЬ 2023 | NOVEMBER 2023

Resuscitation Science Symposium 2023	Philadelphia, Pennsylvania	11.11.2023-12.11.2023	<a href="https://professional.heart.org/en/meetings/resuscitation-science-symposium">https://professional.heart.org/en/meetings/resuscitation-science-symposium</a>
AHA Scientific Sessions 2023	Philadelphia, USA	11.11.2023-13.11.2023	<a href="https://professional.heart.org/en/meetings/scientific-sessions">https://professional.heart.org/en/meetings/scientific-sessions</a>
IV Всероссийская конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Кардионефрология – 2023»	On-line	09.11.2023	<a href="https://cardio-eur.asia/conferences/09_nov_2023">https://cardio-eur.asia/conferences/09_nov_2023</a>
PCR London Valves 2023	London, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	19.11.2023-21.11.2023	<a href="https://www.pconline.com/Courses/PCR-London-Valves">https://www.pconline.com/Courses/PCR-London-Valves</a>

### ДЕКАБРЬ 2023 | DECEMBER 2023

XI Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия – 2023»	On-line	14.12.2023-15.12.2023	<a href="http://www.gipertonik.ru/kongress-14-15-dec-2023">http://www.gipertonik.ru/kongress-14-15-dec-2023</a>
---	---------	-----------------------	---